

Rec'd PCT/PTO 24 FEB 2005

PCT/JP03/11054

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

29.08.03

10/525467

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 8月29日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-251051  
[ST. 10/C]: [JP2002-251051]

出 願 人  
Applicant(s): 農工大ティー・エル・オー株式会社

REC'D 17 OCT 2003

WIPO

PCT

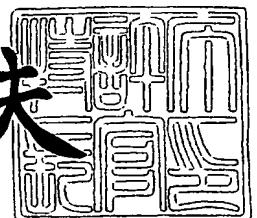
PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2003年10月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3080518

【書類名】 特許願

【整理番号】 CHIBA-04

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都府中市幸町 3-8-5 東京農工大学農学部内

【氏名】 千葉一裕

【発明者】

【住所又は居所】 東京都小金井市中町 2-24-16 東京農工大学工学部  
内

【氏名】 丸井智敬

【特許出願人】

【識別番号】 801000072

【氏名又は名称】 農工大ティー・エル・オー株式会社

【代表者名】 伊藤 伸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 162711

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

**【書類名】 明細書****【発明の名称】**

相溶状態・分離状態が温度で可逆変化する溶媒セットをもちいた化学プロセス装置

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

温度により相溶状態と分離状態とが可逆的に変化する第一の溶媒と第二の溶媒の組み合わせをもちいた化学プロセスを行う装置であって、第一の溶媒に化学プロセスの出発物質および／または化学プロセスの反応に関与する物質を溶解した第一の溶媒溶液と第二の溶媒に化学プロセスの出発物質および／または化学プロセスの反応に関与する物質を溶解した第二の溶媒溶液とを混合する容器と、該容器内部の一の部分領域の温度を前記第一の溶媒溶液と前記第二の溶媒溶液とが相溶状態となる温度以上の温度に制御する第一の温度制御手段と、該容器内部の他の部分領域の温度を前記第一の溶媒溶液と前記第二の溶媒溶液とが分離状態となる温度以下の温度に制御する第二の温度制御手段を有する化学プロセス装置

**【請求項 2】**

請求項 1 記載の装置において、第一の温度制御手段で温度制御された一の部分領域に化学プロセスの反応の触媒を配設した化学プロセス装置

**【請求項 3】**

請求項 1 から請求項 2 のいずれかに記載された装置において、第一の温度制御手段で温度制御された一の部分領域に化学プロセスの反応を促進させるエネルギーを付加するエネルギー付加手段を具備した化学プロセス装置

**【請求項 4】**

請求項 3 記載の装置において、エネルギー付加手段で付加するエネルギーが、温度制御のために与えられる熱エネルギー以外のものであって、光エネルギー、電気エネルギー、音波エネルギー、機械振動エネルギー、電磁波エネルギー、放射線エネルギーの少なくともひとつが含まれるものである化学プロセス装置

**【請求項 5】**

請求項 1 から請求項 4 のいずれかに記載された装置において、第一の温度制御手

段で温度制御された一の部分領域が、第二の温度制御手段で温度制御された他の部分領域に対して上方に位置する化学プロセス装置

【請求項 6】

請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載された装置において、一の部分領域または他の部分領域が容器の内壁の近傍であり、容器内壁または容器外壁が第一または第二の温度制御手段で温度制御された化学プロセス装置

【請求項 7】

請求項 1 から請求項 6 のいずれかに記載された装置において、容器の内部にひとつ以上の隔壁を有するひとつ以上の反応室を有し、一の部分領域または他の部分領域が前記反応室の隔壁の近傍であり、隔壁が第一または第二の温度制御手段で温度制御された化学プロセス装置

【請求項 8】

請求項 7 記載の装置において、容器が内管とかかる内管が内部に配備された外管とからなる二重管構造を有するものであり、隔壁が前記内管・外管の管壁の一部または全部である化学プロセス装置

【請求項 9】

請求項 7 記載の装置において、容器が複数の平行平板によって間隙を形成した構造を有するものであり、隔壁が前記平行平板の一部または全部である化学プロセス装置

【請求項 10】

請求項 1 から請求項 9 のいずれかに記載された装置において、第一・第二の溶媒溶液を、一の部分領域から他の部分領域へ、および／または第一・第二の溶媒溶液を、他の部分領域から一の部分領域へ流動させる溶媒溶液の流動手段を有する化学プロセス装置

【請求項 11】

請求項 1 から 10 のいずれかに記載された装置において、化学プロセスの反応に関与する物質が、第一・第二の溶媒いずれか一方に可溶性で第一・第二の溶媒いずれか他方に難溶性の触媒であり、化学プロセスの反応が、該触媒を利用した化合物合成反応である化学プロセス装置

**【請求項12】**

請求項1から10のいずれかに記載された装置において、化学プロセスの反応に関与する物質が、第一・第二の溶媒いずれか一方に可溶性で第一・第二の溶媒いずれか他方に難溶性のペプチドの担体化合物であり、プロセス反応が、該担体化合物に逐次アミノ酸を結合していくペプチド合成反応である化学プロセス装置

**【請求項13】**

請求項4記載の装置において、付加エネルギーが光エネルギーであって、光エネルギー付加手段が光発生源と、容器の材質の一部または全部である光透過物質、あるいは容器の内部の一の部分領域に導波端をもつ光導波手段とからなり、該光発生源の光エネルギーを前記光透過物質または光導波手段を介して一の部分領域に付加するものである化学プロセス装置

**【請求項14】**

請求項4記載の装置において、付加エネルギーが電気エネルギーであって、電気エネルギー付加手段が、容器の内部の一の部分領域に陰極が配備された電気化学反应用電極と、該電極に電氣的に接続された外部の電源とからなるものである化学プロセス装置

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、特願2001-254109「相溶性一多相有機溶媒システム」を用いた化学プロセス装置であって、特にペプチド合成プロセス装置に関しては、特願2002-198242で開示された装置の改良技術であるとともに、特願2002-220569、特願2002-26946で開示されたペプチド合成用試薬、ペプチド合成用担体を用いたペプチド合成プロセスを好適に実現する装置を提供する。ただし、本案はペプチド合成プロセスに限定されない。すなわち、均一相溶混合溶液系の状態（以下「相溶状態という」）と分離溶媒系の状態（以下分離状態という）が温度で可逆変化する溶媒の組み合わせをもちいた汎用の化学プロセス装置技術である。この溶媒の組み合わせを以下「溶媒セット」と記載する。

**【0002】**

**【従来の技術】**

本発明者は、温度により相溶状態と分離状態の状態変化を容易に制御でき、この状態変化の制御により反応の制御および生成物などの分離・精製を容易に実現できる化学プロセスを構築できる新規な溶媒セットを提案した。一例としては、相溶状態・分離状態の変化により電気的特性を制御できるので、この特性を利用した電気化学プロセスが可能であり、また、従来の固相ペプチド合成に優るとも劣らない液相ペプチド合成が可能である。後者は、"A liquid-phase peptide synthesis in cyclohexane-based biphasic thermomorphic systems", Kazuhiro Chiba, Yusuke Kono, Shokaku Kim, Kohsuke Nishimoto, Yoshikazu Kitano and Masahiro Tada, .Chem. Commun., 2002, (Advance Article), The Royal Society of Chemistry, 1766-1767, 2002, (First published on the web 15th July 2002)に開示されている。ここで溶媒セットとは、複数の溶媒の混合溶媒でもよい第一の溶媒と、同じく複数の溶媒の混合溶媒でもよい第二の溶媒による組み合わせの意味である。溶媒セットは、特願2001-254109にて「相溶性一多相有機溶媒システム」と表現されたものと同一である。この溶媒セットを説明する。

**【0003】**

＜相溶状態・分離状態が温度で可逆変化する溶媒セット＞

特願2001-254109「相溶性一多相有機溶媒システム」にて、温度により相溶状態と分離状態とが可逆的に変化する溶媒セットが開示されている。ここで第一の溶媒と第二の溶媒のそれぞれは、複数の溶媒の混合溶媒でもよい。また、特にこれを用いたペプチド合成装置については、特願2002-198242に開示されている。

**【0004】**

特願2002-198242にて第一の溶媒と第二の溶媒の混合実験例として、下層の第二の溶媒に染色剤を混合して可視化した例が開示されている。この例では、25℃で相分離状態、これを45℃に加熱すると相溶状態、これを冷却していくと再度分離状態となる。溶媒セットは、温度により相溶状態と相分離状態とを可逆的に変化することが実証されている。

**【0005】**

第一の溶媒は、基本的には低極性有機溶媒であり、該溶媒を構成する化合物群と

しては、アルカン、シクロアルカン、アルケン、アルキン、芳香族化合物などで、中でも好ましいものが、シクロアルカン系の化合物であり、特に好適なものとして「シクロヘキサン」を挙げることができる。シクロヘキサンのイス型一舟形配座異性体の変換が他の溶媒との関連で温度的に比較的穏やかな条件で起こることに関連していると推測できる。シクロヘキサンは融点が6.5℃と比較的高く、反応後の生成物などを固化して分離できるという利点もあり、最終工程である回収工程でもメリットがありこの面からも好ましい。

#### 【0006】

一方、第一の溶媒と組み合わせる他方の溶媒または混合溶媒（第二の溶媒）を構成する有機溶媒は、基本的には高極性有機溶媒である。好ましいものとしては、ニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物およびスルフォキサイドからなる群から選択される少なくとも一種から構成されたものである。

#### 【0007】

第二の溶媒は、さらに具体的には、ニトロアルカンのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、ニトリルのアルキル基の炭素数が1、2または3であり、アミド化合物はN-ジアルキルまたはN-モノアルキルアミドのアルキル基およびアシル基またはホルミル基の炭素数の合計は6以下であり、アルコールは炭素数が8以下であり、スルフォキサイドのアルキル基は炭素数が1、2または3であり、またハロゲン化アルキルのアルキル基は炭素数が6以下である。

#### 【0008】

##### <相溶化温度>

第一の溶媒あるいは第二の溶媒の構成を変えることによって、相溶状態と相分離状態が切り替わる温度も自在に変えることができる。たとえば、特願2002-198242に第一の溶媒であるシクロヘキサン（CH）と第二の溶媒であるニトロアルカン混合溶媒（NA）の構成と相溶化温度の変化の図で、パラメータとしてCHとNAの容積比を1:5、2:5、1:1、5:1とし、それぞれのNAを構成しているニトロメタン（NM）とニトロエタン（NE）の容積混合比を横軸、溶媒温度を縦軸として、両溶媒を混合した際の相溶化温度データをプロットしたもの、および第一の

溶媒であるシクロヘキサン (CH) と第二の溶媒を1:1の等容積 (それぞれ50容積%) と固定して、第二の溶媒を、ニトロメタン (NM) とニトロエタン (NE) の混合溶媒、または、アセトニトリル (AN) とプロピオニトリル (PN) の混合溶媒、または、ジメチルホルムアミド (DMF) とジメチルアセトアミド (DMA) の混合溶媒として、第二の溶媒の容積混合比を横軸、溶媒温度を縦軸として、両溶媒を混合した際の相溶化温度データをプロットしたものが開示されている。

#### 【0009】

上記の開示図より、20℃から60℃の温度で相溶化温度が、第一・第二の溶媒構成で変化することがわかる。換言すれば、第一の溶媒と第二の溶媒のセットにおいて、第一・第二の溶媒構成を変える手段をもつことによって、両溶媒の相溶化温度を変えることができる。つまり相溶化状態での化学反応を温度が低いレベルでも可能となしうる。

#### 【0010】

第一・第二の溶媒構成は、第一の溶媒と第二の溶媒の混合比でもよいし、混合溶媒である第一の溶媒あるいは第二の溶媒をなす混合溶媒要素の混合比でもよい。構成変化手段は、第一の溶媒と第二の溶媒の供給混合に際して、前記構成を変化させるべく、第一の溶媒あるいは第二の溶媒の供給量を加減調整したり、新たに混合溶媒要素を付加したりすればよい。

#### 【0011】

##### <溶媒セットをもちいた化学プロセス>

溶媒セットを利用した化学プロセスは特定のプロセスに限定されるわけではないが、その例については、特願2001-254109に実施例が開示されたディールスアルダー (Diels-Alder) 反応プロセス、および特願2001-385493「相溶性—多相有機溶媒システムによりアミノ酸を逐次的に付加する液相ペプチド合成法」で開示されたペプチド合成反応プロセスなどがある。また、ペプチド合成用の好適な担体として、電気化学的に開裂 (cleavage) ができる担体が、特願2002-226946で開示されている。

#### 【0012】

たとえばディールスアルダー (Diels-Alder) 反応プロセスでは、化学反応を促



進するために、光エネルギー、電気エネルギーが付加されることがあり上記先願特許でもこれを例示している。また、電気化学的に開裂 (cleavage) ができる担体を用いたペプチド合成反応プロセスでは、開裂 (cleavage) という特定の反応のみを誘起するために、電気エネルギーが付加されている (電気分解による酸化反応)。これら反応例は図5、図6を参照のこと。

#### 【0013】

##### <化学プロセス装置>

溶媒セットを用いた化学プロセス装置の典型例は、特願2002-198242に開示されている図8、および図9である。これらの図中の電源EL1、電気化学反応用電極EL2等は、特願2002-198242の開示図には記載されていないが、基本構成には大きな差は無い。図8は、合成槽3の温度制御手段6によって、あるプロセス中の時刻に合成槽3の第一・第二溶媒溶液が、相溶状態となる温度以上の温度に、また、あるプロセス中の時刻に第一・第二溶媒溶液が分離状態となる温度以下の温度にする「合成槽温度の時間変化」で溶媒セット化学プロセスを実行するものである。一方、図9は、合成槽3のほかに第一・第二溶媒溶液を相分離状態とする分離槽17を配備し、3は相溶状態となる温度以上、17は分離状態となる温度以下の温度に個別に温度制御することで「溶媒の合成槽・分離槽の場所移動」で溶媒セット化学プロセスを実行するものである。(図8、図9は基本的には特願2002-198242と同じものであり、3、17以外の記号は、「符号の説明」の項にあるので説明は略す。)

#### 【0014】

また、特願2002-198242のペプチド合成反応装置にて、特願2002-226946で開示された電気化学的に開裂 (cleavage) ができる担体を用いたペプチド合成反応プロセスを行う場合、図8あるいは図9の図中の電源EL1、電気化学反応用電極EL2が必要となるだろう。ここで電極EL2を保持移動する手段を配備し、必要に応じて電極を反応容器に挿入し電気化学反応し、その後は電極を出す、といった構成でもよい。

#### 【0015】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本案発明が解決しようとする第一の課題は、特願2002-198242に開示されている装置にて、「合成槽温度の時間変化」によって行われる溶媒セット化学プロセスの時間変化の間のプロセス時間のロス、または「溶媒の合成槽・分離槽の場所移動」によって行われる溶媒セット化学プロセスの移動に伴う時間のロスの解消である。

#### 【0016】

本案発明が解決しようとする第二の課題は、化学反応系の一般的な問題の解決である。すなわち化学反応系では、ある出発物から反応中間体を得て、それを系内に存在する中間体捕捉剤で直ちに捕捉することにより生成物とする手法が数多く用いられる。しかし、出発物から反応中間体への変換過程で、中間体捕捉剤も同時に分解反応が起こる場合が多く、このような反応の妨げになっている。この問題解決を第二の課題とする。

#### 【0017】

本案発明が解決しようとする第三の課題は、溶媒セットを利用した化学プロセスにて化学プロセスの反応を促進させるエネルギーを付加する手段を好適に組み込んだ装置を提供することである。ここで付加エネルギーは、温度制御のために与えられる熱エネルギー以外のものであって、光エネルギー、電気エネルギー、音波エネルギー、機械振動エネルギー、電磁波エネルギー、放射線エネルギーの少なくともひとつが含まれるものである。従来、こういったエネルギーを付加する場合、光エネルギー、電気エネルギー、音波エネルギー、機械振動エネルギー、電磁波エネルギー、放射線エネルギーが反応容器の全体に均等に行き渡らない、あるいは付加するエネルギー分布自体が不均一であるなどで、反応の局在化、反応の不均一が容器内部で発生する。そのためプロセス効率、プロセス歩留まりが悪くなる。この問題解決にはかかる付加エネルギーを反応容器内に好適に（均一に）付加する装置の構成が重要である。本案第三の課題は、溶媒セットを利用し、かつ、反応促進エネルギー付加手段付の化学プロセス装置構成を提供することである。

#### 【0018】

第二の課題である化学反応系の一般的な問題を電気分解反応の例で補足する。電解

化学反応系では、図1のようにある出発物 (○) から反応中間体 (●) を得て、それを系内に存在する中間体捕捉剤 (△) で直ちに捕捉することにより生成物 (■) とする手法が数多く用いられる。図1 (a) は電気化学 (電気分解) 反応における反応系の典型的フロー、(b) は典型的フローの一例、(c) は典型的フローの記号置き換え (図1 1 から図1 4 などで使用) である。図2 は、電気化学反応典型的フローの一例 (図1 (b)) をさらに具体的化合物で示した図である。

#### 【0019】

しかし、出発物から反応中間体への変換過程で、中間体捕捉剤も同時に分解反応が起こる場合が多く、このような反応の妨げになっている。すなわち、出発物を陽極での電解反応によって、電解反応中間体に変換すると、系内に共存させた中間体捕捉剤も陽極で同時に酸化、分解される。これを図4 に図示する。また、電解反応中間体は図3 で図示する右側の陰極で還元を受け、出発物に戻ることも多い。従来は選択的イオン透過膜などのセパレータを電解槽に設けて、第二の問題解決を図ろうとしていた。こういった隔膜を反応系に加えるとセパレータにより溶液拡散移動が阻害され反応効率が下がるので好ましくない。

#### 【0020】

第二の問題解決のためには、陽極には出発物だけが到達し、陰極には中間体捕捉剤を極在させることにより、電解反応中間体が到達する前に、目的とする反応が進行するようなシステムの構築が必要となる。以下に説明する本案は、相溶性二相溶液システム (溶媒セット) によって、一方の電極または電極周辺の容器を加温することにより、部分的に相溶状態を形成させ、特定の化学成分のみを特定の部分に局在させることを可能にする。

#### 【0021】

##### 【課題を解決するための手段】

本案は、温度により相溶状態と分離状態とが可逆的に変化する第一の溶媒と第二の溶媒の組み合わせをもちいた化学プロセスを行う装置であって、第一の溶媒に化学プロセスの出発物質および／または化学プロセスの反応に関与する物質を溶解した第一の溶媒溶液と第二の溶媒に化学プロセスの出発物質および／または化

学プロセスの反応に関与する物質を溶解した第二の溶媒溶液とを混合する容器と、該容器内部の一の部分領域の温度を前記第一の溶媒溶液と前記第二の溶媒溶液とが相溶状態となる温度以上の温度に制御する第一の温度制御手段と、該容器内部の他の部分領域の温度を前記第一の溶媒溶液と前記第二の溶媒溶液とが分離状態となる温度以下の温度に制御する第二の温度制御手段を有する化学プロセス装置である。

#### 【0022】

ここで、「一の部分領域」とは、ひとつの部分領域と読み、ひとつとは任意を意味する。したがって一の部分領域は容器内部の任意の部分の領域である。また、その一の部分領域と一致しない別の任意の領域を他の部分領域と呼ぶことにする。また、「容器」とは、第一・第二の溶媒溶液が混合する場を与えるものでありさえすればよく、通常の反応槽のようなもの以外にもフロー系の反応室（配管）も第一・第二の溶媒溶液が混合する場を与えるものであれば、ここでいう「容器」に含まれる、とする。

#### 【0023】

本発明の本質は、従来装置で「合成槽温度の時間変化」によって行われていた溶媒セット相溶・分離、または「溶媒の合成槽・分離槽の場所移動」によって行われていた溶媒セット相溶・分離を発想の転換で「ひとつの」容器内（あるいは「ひとつの」フロー系反応室内）で同時におこなってしまう、ということである。そのために容器内部に温度分布を恣意的につくる。温度分布は具体的には、第一の温度制御手段で温度制御された一の部分領域（1R）、第二の温度制御手段で温度制御された一の部分領域（2R）であって、それぞれの温度制御目標が相溶化温度以上、分離温度以下である。

#### 【0024】

このような構成であれば、相溶状態→分離状態→相溶状態・・・といった時間的な状態入れ替え、あるいは、相溶（混合）槽→分離槽→相溶（混合）槽・・・といった場所の移動による状態入れ替えがなく、一つの容器内で化学プロセスを進行させることができ溶媒セットのプロセス装置として好適である。当然、第一の課題の問題であった「合成槽温度の時間変化」のためのプロセス時間ロス、また

は「溶媒の合成槽・分離槽の場所移動」のための移動時間ロスが解消される。

#### 【0025】

本案第二の課題を解決する装置を、電解反応装置を例として図10に示す。図10は、本案装置の基本構成第一例である。図中に容器1の横方向（縦位置は任意）の温度分布グラフを示す。ここで第一の温度制御手段1Tによって、陰極側を加熱しているので、容器1内部の陰極付近である一の部分領域（温度グラフ中の1Rで示す）にて第一・第二溶媒溶液が相溶状態になる。他の部分領域（温度グラフ中の2Rで示す）は、容器1内部の陽極付近である。第二の温度制御手段2Tは、図に示すように大気との対流・接触伝熱や放射冷却で、自然に放冷されることで分離温度になる場合には、必ずしも必要としない。1Rと2Rの分離堰はあれば好適であるが設けても設けなくともよい。

#### 【0026】

中間体捕捉剤（△）として、第一の溶媒に可溶性で、かつ、第二の溶媒に難溶性（第二の溶媒に可溶性で、かつ、第一の溶媒に難溶性）であるように溶媒セットと中間体捕捉剤（△）を選定することは可能である。その場合、中間体捕捉剤（△）は、温度制御された第一・第二の溶媒の相溶部分に多く、他の部分には少なく容器内分布する。この状態を図11に示す。このようにすれば、従来の第二の問題の補足にて述べた中間体捕捉剤（△）が陽極で分解反応されることがなくなる。また、陰極は中間体捕捉剤（△）が多く局在しているので、出発物（○）が陽極で電解された反応中間体（●）が元の出発物に戻る反応の発生確率は激減する。反応の進行の模式図を図12、図13、図14に示す。

#### 【0027】

また、出発物（○）が電解された反応中間体（●）を第一の溶媒に可溶性で、かつ、第二の溶媒に難溶性（第二の溶媒に可溶性で、かつ、第一の溶媒に難溶性）であるように溶媒セットと出発物（○）を選定し、図11～図14とは逆に、陽極付近を一の部分領域（1R）として第一の温度制御手段1Tによって加温すれば、反応中間体（●）が陰極で還元を受け、出発物に戻るものが激減する。（図示略）このように本案装置によって、陽極には出発物が局在、あるいは、陰極には中間体捕捉剤が局在させることができる。したがって、電解反応中間体が効率

よく捕捉され、目的とする反応が効率よく進行する。

#### 【0028】

陽極と陰極の両方を一の部分領域（1R）とする構成も可能である。この場合には両極の両方に化合物が局在するになるので、陽極と陰極の制御温度を変えることによって、反応に関与する化合物濃度を反応促進に好適なように調整することが可能である。

#### 【0029】

図11～図14では、第一の温度制御手段1Tが容器1の外部から溶媒温度を加熱する構成を図示したが、このほかにも電極EL2自体を加熱する構成を採用してもよい。この場合には、電極自体にて電極電解面と絶縁物で絶縁された別の抵抗発熱体を組み込んだ構成として温度制御可能なものとすればよい。

#### 【0030】

このように本案装置では、一方の電極または電極周辺の容器を温度制御することにより、容器内部にて部分的に相溶状態を形成させ、従来の化学反応装置ではありえなかった特定の化学成分のみを特定の部分に局在させることが可能となる。

#### 【0031】

図15が本案装置の基本構成第二例の説明図（縦型）である。当然のことながら、1Rの温度は2Rの温度よりも高いので、第一の温度制御手段で温度制御された一の部分領域（1R）が、第二の温度制御手段で温度制御された他の部分領域（2R）に対して上方に位置するような構成が好ましい。（請求項5）

#### 【0032】

図16が、本案装置の基本構成第三例の説明図（U字型：温度制御手段は略）であって、フロー系の反応装置例である。フロー系とは、第一・第二の溶媒溶液を、一の部分領域（1R）から他の部分領域（2R）へ、および／または第一・第二の溶媒溶液を、他の部分領域（2R）から一の部分領域（1R）へ流動させる溶媒溶液の流動手段を有するものである。（請求項10）フロー系の流動手段は図示を略すが、種々のポンプをもちいれればよい。

#### 【0033】

図16中に、化学プロセスの反応促進のために電気エネルギーを付与する手段、

具体的には、電源 E L 1 と電気化学反应用電極 E L 2 が配備された例を示す。このように、第一の温度制御手段 (1 T) で温度制御された一の部分領域 (1 R) に化学プロセスの反応を促進させる任意のエネルギーを付加するエネルギー付加手段を具備させてもよい。(請求項 3)

#### 【0034】

任意のエネルギーは、温度制御のために与えられる熱エネルギー以外のものであって、光エネルギー、電気エネルギー、音波エネルギー、機械振動エネルギー、電磁波エネルギー、放射線エネルギーの少なくともひとつが含まれるものである。(請求項 4) このエネルギー付加は、図 16 のようなフロー系装置でなくとも、図 17 (本案装置の基本構成第四例の説明図 (縦型エネルギー付加手段付))、あるいは図 18 (本案装置の基本構成第五例の説明図 (横型エネルギー付加手段付)) でもよい。

#### 【0035】

また、化学プロセスに多く見られる触媒反応プロセスにおいても本案の適用は可能である。すなわち、触媒を一の部分領域 (1 R) に化学プロセスの反応を促進する (反応エネルギー障壁を下げる) ために、第一の温度制御手段で温度制御された一の部分領域に化学プロセスの反応の触媒を配設してもよい。(請求項 2)

#### 【0036】

同じく触媒をフロー系で用いるものである例を図 19 (本案装置の基本構成第六例の説明図 (流動手段付で触媒の循環再利用の例)) に示す。この場合触媒は、化学プロセスの反応に関与する物質として、第一の溶媒に可溶性で第二の溶媒に難溶性の触媒 (第二の溶媒に可溶性で第一の溶媒に難溶性の触媒) であり、化学プロセスの反応が、該触媒を利用した化合物合成反応である。(請求項 11)

#### 【0037】

図 19 にては、触媒 (△) と生成物 (■) は容器の出口付近で分離され、第一の溶媒 (第二の溶媒) のみを再利用するべく循環させればよい。図中に示すように、化学プロセスの反応促進のために音波エネルギー、機械振動エネルギー、電磁波エネルギー、放射線エネルギーの少なくともいずれかひとつを付与する手段 E P を、第一の温度制御手段 1 T に併設してもよい。

## 【0038】

図2.0に本案装置の基本構成第六例の説明図（その2：二段階の触媒反応）を示す。これはフロー系の二段階の触媒反応への適用例である。第一反応の触媒（△）、第二反応の触媒（▽）がそれぞれ、第一・第二の溶媒いずれか一方に可溶性で第一・第二の溶媒いずれか他方に難溶性である。第一反応部、第二反応部のそれぞれ出口付近で分離され、第一の溶媒（第二の溶媒）のみを再利用するべく循環させればよい。装置の具体的模式図を図2.1（本案装置の基本構成第六例の例図（螺旋状の二段階反応室をもつ例））に示す。

## 【0039】

本案発明の第三の課題解決のため、溶媒セットを利用した化学プロセスにて化学プロセスの反応を促進させるエネルギー付加手段を好適に、すなわちエネルギーの不均等を排除して組み込んだ装置としては、一の部分領域（1R）または他の部分領域（2R）が容器の内壁の近傍であり、容器内壁または容器外壁が第一または第二の温度制御手段で温度制御された構成が望ましい。（請求項6）

## 【0040】

また、容器の内部にひとつ以上の隔壁（S）を有するひとつ以上の反応室（R）を有し、一の部分領域または他の部分領域が前記反応室の隔壁（S）の近傍であり、隔壁が第一または第二の温度制御手段で温度制御された構成であることが望ましい。（請求項7） その理由は、隔壁で隔離され反応室で付加エネルギーを加えることが多いからであり、かかる反応室は、その付加エネルギーを均等化するために形状や大きさを設計されたものである。

## 【0041】

## 【発明の実施の形態】

## &lt;多重管構造&gt;

図2.2が、本案装置の基本構成第七例の説明図（二重管構造で内管P I ・外管P Oの管壁が隔壁Sである反応室Rを有する構成）である。Rは反応室、Sは隔壁である。この例では、内管P I ・外管P Oの間に反応室Rを設けたものである。内管P I ・外管の管壁が隔壁Sであり、内管側にヒータ、外管の内部に冷却水を流して温度制御している。すなわち、容器が内管とかかる内管が内部に



配備された外管とからなる二重管構造を有するものであり、隔壁が前記内管・外管の管壁の一部または全部である。(請求項8) こういった二重管構造を入れ子にした三重、四重、五重……の多重管を構成してもよい。

#### 【0042】

図23は、前記第七例の別の実施例説明図であり、反応室Rの隔壁Sを共に固体の熱媒体で温度制御する例である。図中の(a)(b)に示すように、外管側隔壁を相溶化の反応ゾーン(Zone1、1R)としてもよいし(a)、内管側隔壁を相溶化の反応ゾーンとしてもよい(b)。図中Positionは装置の断面位置を示す横軸、または装置の断面位置を示す線、T0は相溶状態・分離状態が入れ替わる温度、T1は第一の溶媒溶液と前記第二の溶媒溶液とが相溶状態となる温度以上の温度、T2は第一の溶媒溶液と前記第二の溶媒溶液とが分離状態となる温度以下の温度、TC1は一の部分領域の温度を相溶状態温度以上の温度に制御する第一の温度制御手段、TC2は他の部分領域の温度を分離状態温度以上の温度に制御する第二の温度制御手段、Tempは温度を示す縦軸、Zone1は第一の温度制御手段で温度制御された容器内の部分領域(1Rを示す)である。

#### 【0043】

図24は、第七例の説明図で隔壁の温度制御が流体の熱媒体である例である。説明は略す。図25は、第七例の説明図で化学プロセス前後に容器全体相分離の状態(b)の説明図である。容器全体を相分離温度以下にして、図25(b)のような状態で生成物を抽出・不要物を排除すればよい。この抽出・排除は、図26(第七例の説明図で容器全体相分離の状態で抽出・排除工程の説明図)のように、上部から抽出、下部から排除、あるいは下部から溶媒溶液を付加注入して上部からオーバーフローさせて抽出(排除)してもよい。

#### 【0044】

図27は、第七例の応用説明図で電解電極(電気エネルギー付加手段)を配備した例である。図27(a)のように隔壁に導電材を表面コートするなど公知の表面電極形成技術で隔壁表面に電極を設けるのが好適である。なぜなら、図27(b)のように電極を挿入する構成に比べ、隔壁に電極形成した場合の方が、電極

間距離が均一化され、反応の均一性がより良好であるからである。

#### 【0045】

図28は、第七例の応用説明図で光照射（光エネルギー付加）手段を配備した例である。この場合、図28（b）のように外部の光源、光ファイバなどを用いてよい。ただし、内管または外管を石英ガラスなどの光導波管として用いて光ガイドしたほうが光エネルギーは均一化される可能性がある。もちろん図28（b）のように内管の内部に光源を挿入してもよい。すなわち、付加エネルギーが光エネルギーであって、光エネルギー付加手段が光発生源と、容器の材質の一部または全部である光透過物質、あるいは容器の内部の一の部分領域に導波端をもつ光導波手段とからなり、該光発生源の光エネルギーを前記光透過物質または光導波手段を介して一の部分領域に付加するものである。（請求項13）

#### 【0046】

##### <平行平板組み合わせ構造>

本案の実施の形態として、容器が複数の平行平板によって間隙を形成した構造を有するものであり、隔壁が前記平行平板の一部または全部である構成でもよい。

（請求項9） この好適な例として、ペルチェ素子を用いた熱交換エレメントを用いたものを示す。公知のペルチェ素子を用いた熱交換エレメントは、平板状であって上面が冷却、下面が発熱する。このペルチェ素子熱交換エレメントは高い精度の温度制御が可能である。これを利用した実施形態例を説明する。

#### 【0047】

図29は、本案装置の基本構成第八例の説明図（ペルチェ素子を利用した平行平板構造）であって、ペルチェ素子を用いた熱交換エレメントP<sub>r</sub>が、平板状であって上面が冷却、下面が発熱しているものを複数間隙をもって重ね合わせた構成を示す。図30は、第八例の説明図でペルチェ素子の発熱面側に1Rが形成されることを示す図である。図では省略するが、1Rの下方の平行平板間隙に2Rが形成される。この例では均等な距離、かつ制御された温度で1R、2Rを含むRで反応させることが可能になる。

#### 【0048】

図31は、第八例の応用説明図で電解電極（電気エネルギー付加手段）を配備し

た例、図32は、第八例の応用説明図で光照射（光エネルギー付加）手段を配備した例である。これら応用例でも、均等なエネルギー付加が可能、かつ制御された温度で反応させることが可能になって好適である。

#### 【0049】

図32は、第八例の応用説明図で、第八例をフロー系の装置とした例である。各間隙を順次流動するUターン流路を配設すればよい。

#### 【0050】

第八例で温度分布をつけたプロセスを実施する場合には、間隙は水平であった方がよい。しかしこの平行平板の反応セル構造に原料溶液を導入するのは容易ではない。しかし、間隙を垂直にすれば、導入は容易になる。同様に生成物の抽出・不要物排除も垂直にすれば容易である。したがって、図34（第八例の応用説明図で原料溶液導入時、プロセス反応時、生成物抽出時で90°ずつ転回させる転回手段を組み合わせた例）のように平行平板の反応セル構造の転回手段を組み合わせると好適である。

#### 【0051】

##### 【実施例】

図5、図6のディールスアルダー（Diels-Alder）反応プロセスを行う装置として本案装置を採用することは容易である。また、ディールスアルダー（Diels-Alder）反応プロセスを、触媒相と混合、分離しながら行うという実施例として、図7の反応を本案のフロー反応系の装置、たとえば図16、図19、図20、図21、図33などの装置で実施することも容易である。すなわち、図7の化合物A（10 mmol）を触媒溶液として調製した、10 mM過塩素酸リチウム・ニトロエタン/ニトロメタン溶液（ニトロエタン1：ニトロメタン3）100 mlに溶解し、本案のフロー反応系装置に入れる。図7の化合物B（10 mmol）を予め溶解したシクロヘキサン100 mlに溶解し、フロー注入口から一定の流速（反応層部分の溶液通過時間を20分となるように設定）で注入する。本溶液注入完了後は、純シクロヘキサンの注入を継続する。反応層（均一化層）温度は70℃とし、二相分離層の温度を30℃に制御する。フロー系出口から溶出するシクロヘキサン溶液を回収することにより、目的とする図7の生成物Cが得られる。（収率90%）。新たに、化

合物Aおよび化合物Bを供給することにより、10 mM過塩素酸リチウム・ニトロメタン溶液（触媒溶液）を再利用することができた。

#### 【0052】

##### 【発明の効果】

従来装置にて、「合成槽温度の時間変化」によって行われる溶媒セット化学プロセスの時間変化の間のプロセス時間のロス、または「溶媒の合成槽・分離槽の場所移動」によって行われる溶媒セット化学プロセスの移動に伴う時間のロスが同一容器内で行えることで解消される。

#### 【0053】

従来の電気化学反応系で不可能であった、陽極にはたとえば出発物だけが局在、陰極にはたとえば中間体捕捉剤を極在させることが可能になり、目的とする反応が理想的に進行するようなシステムの構築が可能となる。

#### 【0054】

溶媒セットを利用した化学プロセスにて化学プロセスの反応を促進させるエネルギーを付加する手段を好適に組み込んだ装置であって、付加エネルギーが反応容器の全体に均等に行き渡らない、あるいは付加するエネルギー分布自体が不均一であるなどの問題のないプロセス効率、プロセス歩留まりがよい装置を提供できる。

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】（a）電気化学（電気分解）反応における反応系の典型的フロー、（b）典型的フローの一例、（c）典型的フローの記号置き換え（図11から図14などで使用）

【図2】電気化学反応典型的フローの一例（図1（b））をさらに具体的化合物で示した図

【図3】電気化学（電気分解）反応における問題の説明図その1

【図4】電気化学（電気分解）反応における問題の説明図その2

【図5】Diels-Alder（ディールス・アルダー）反応による化合物合成例その1

【図6】Diels-Alder（ディールス・アルダー）反応による化合物合成例その2（chroman合成）

【図 7】液体触媒を用いる化合物合成例

【図 8】特願2002-198242開示の装置に電気化学（電気分解）反応用電極を加えた構成図その 1（混合槽・分離槽一体型）

【図 9】特願2002-198242開示の装置に電気化学（電気分解）反応用電極を加えた構成図その 2（混合槽・分離槽別々型）

【図 10】本案装置の基本構成第一例の説明図

【図 11】第一例の機能の説明図（その 1）1 T、2 Tは図示省略

【図 12】第一例の機能の説明図（その 2）1 T、2 Tは図示省略

【図 13】第一例の機能の説明図（その 3）1 T、2 Tは図示省略

【図 14】第一例の機能の説明図（その 4）1 T、2 Tは図示省略

【図 15】本案装置の基本構成第二例の説明図（縦型）

【図 16】本案装置の基本構成第三例の説明図（U字型）

【図 17】本案装置の基本構成第四例の説明図（横型エネルギー付加手段付）

【図 18】本案装置の基本構成第五例の説明図（縦型エネルギー付加手段付）

【図 19】本案装置の基本構成第六例の説明図（流動手段付で触媒の循環再利用の例）

【図 20】本案装置の基本構成第六例の説明図（その 2：二段階の触媒反応）

【図 21】本案装置の基本構成第六例の説明図（螺旋状の二段階反応室をもつ例）

【図 22】本案装置の基本構成第七例の説明図（二重管構造で内管・外管の管壁が隔壁Sである反応室Rを有する構成）

【図 23】第七例の説明図で隔壁の温度制御が固体の熱媒体である例

【図 24】第七例の説明図で隔壁の温度制御が流体の熱媒体である例

【図 25】第七例の説明図で化学プロセス前後に容器全体相分離の状態（b）の説明図

【図 26】第七例の説明図で容器全体相分離の状態で抽出・排除工程の説明図

【図 27】第七例の応用説明図で電解電極（電気エネルギー付加手段）を配備した例

【図 28】第七例の応用説明図で光照射（光エネルギー付加）手段を配備した例

【図 29】 本案装置の基本構成第八例の説明図、(ペルチェ素子を利用した平行平板構造)

【図 30】 第八例の説明図でペルチェ素子の発熱面側の 1 R を示す図

【図 31】 第八例の応用説明図で電解電極 (電気エネルギー付加手段) を配備した例

【図 32】 第八例の応用説明図で光照射 (光エネルギー付加) 手段を配備した例

【図 33】 第八例の応用説明図でフロー系の装置とした例

【図 34】 第八例の応用説明図で原料溶液導入時、プロセス反応時、生成物抽出時で 90° ずつ転回させる転回手段を組み合わせた例

#### 【符号の説明】

1 第一の溶媒溶液と前記第二の溶媒溶液とを混合する容器

1 R 容器 1 内部の一の部分領域

1 T 1 R を第一・第二の溶媒溶液とが相溶状態となる温度以上の温度に制御する第一の温度制御手段

2 R 容器 1 内部の他の部分領域

2 T 2 R を第一・第二の溶媒溶液とが分離状態となる温度以下の温度に制御する第二の温度制御手段 (大気放冷などで自然に分離状態となる温度以下となる場合も含む)

3 第一溶媒溶液と第二溶媒溶液とを混合する混合槽

4 第二の溶媒に、結合前処理後のアミノ酸を溶解した、第二溶媒溶液 B12 の準備槽

5 第二溶媒溶液 B12 を混合槽 3 に供給する手段

5 a 5 の一部で、第二溶媒溶液の移送流路 (配管)

5 b 5 の一部で、流路開閉手段 (バルブ等) および移送ポンプなど

6 合成槽 3 の温度制御手段

6 a 第一・第二溶媒溶液が相溶状態となる温度に制御 (加熱) 中である温度制御手段

6 b 第一・第二溶媒溶液が相分離状態となる温度に制御 (冷却) 中である温度制御手段

7 第二溶媒溶液の量を20より得られる界面位置から判定して混合槽3から排除する手段

7a 7の一部で、第二溶媒溶液を排除する流路（配管）、流路開閉手段（バルブ等）、ポンプなど

12 N末端に保護基Fmocなどを結合した結合前処理後のアミノ酸

16 混合槽内で相溶状態となった第一・第二溶媒溶液の移送手段

16a 16の一部で、流路開閉手段（バルブ等）または移送ポンプなど

17 第一・第二溶媒溶液を相分離状態とする分離槽

18 第二溶媒溶液の量を判定して分離槽17から排除する手段

18a 18の一部で、流路開閉手段（バルブ等）または移送ポンプなど

20 第一溶媒溶液／第二溶媒溶液の界面を検知する界面検知手段

20a 合成槽3内に挿入される溶媒物性センサーのプロープ（探触子）

A 第一の溶媒

A0 任意物質を溶解した第一溶媒溶液

B 第二の溶媒

B0 任意物質を溶解した第二溶媒溶液

B12 12を第二の溶媒に溶解した第二溶媒溶液

EE 化学プロセスの反応促進のために光エネルギーを付与する手段

EE1 光照射器

EE2 光ファイバ

EE3 光導波管

EL 化学プロセスの反応促進のために電気エネルギーを付与する手段

EL1 電源

EL2 電気化学反应用電極

EP 化学プロセスの反応促進のために音波エネルギー、機械振動エネルギー、電磁波エネルギー、放射線エネルギーの少なくともいずれかひとつを付与する手段

PI 二重管構造容器の内管

PO 二重管構造容器の外管

P r ペルチェ素子を用いた平面熱交換エレメント (表面冷却、裏面発熱)

R 反応室

S 隔壁

P o s i t i o n 装置の断面位置を示す横軸、または装置の断面位置を示す線

T 0 相溶状態・分離状態が入れ替わる温度

T 1 第一の溶媒溶液と前記第二の溶媒溶液とが相溶状態となる温度以上の温度

T 2 第一の溶媒溶液と前記第二の溶媒溶液とが分離状態となる温度以下の温度

T C 1 一の部分領域の温度を相溶状態温度以上の温度に制御する第一の温度制御手段

T C 2 他の部分領域の温度を分離状態温度以上の温度に制御する第二の温度制御手段

T e m p 温度を示す縦軸

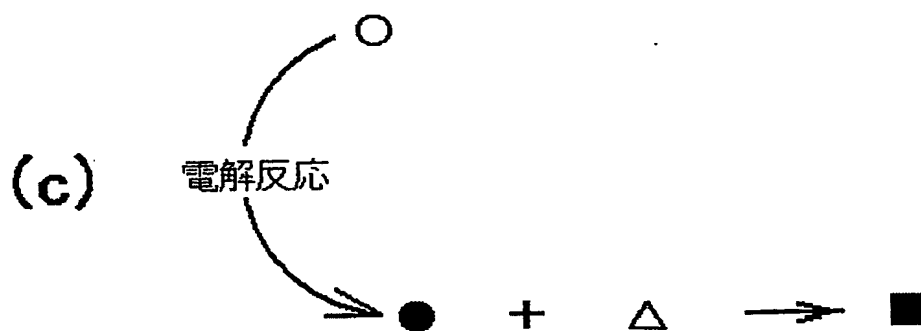
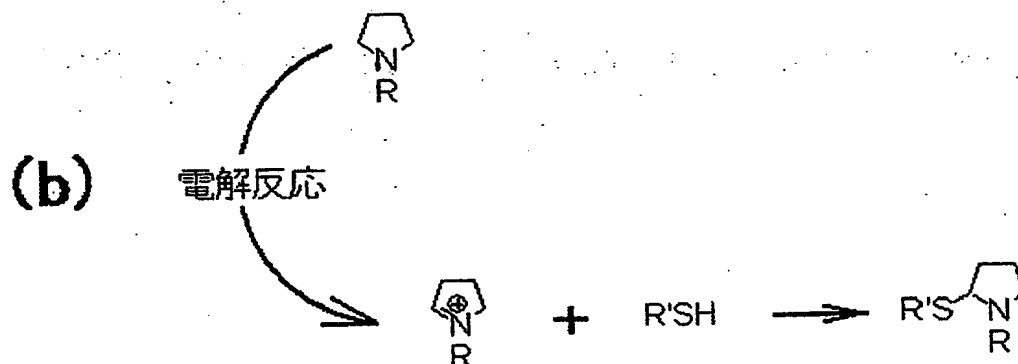
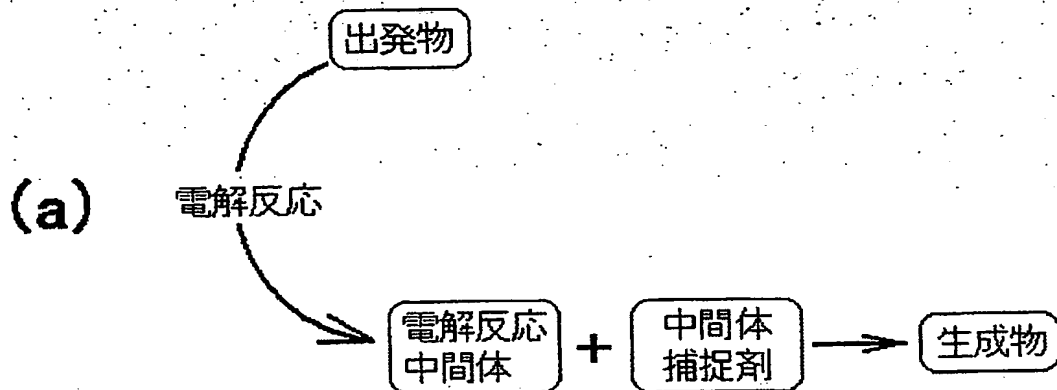
Z o n e 1 第一の温度制御手段で温度制御された容器内の部分領域 (1 R を示す)



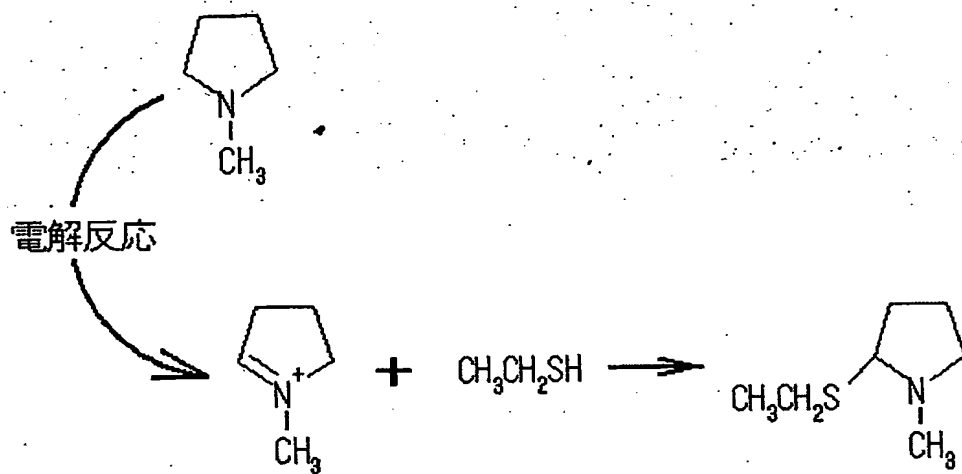
【書類名】

図面

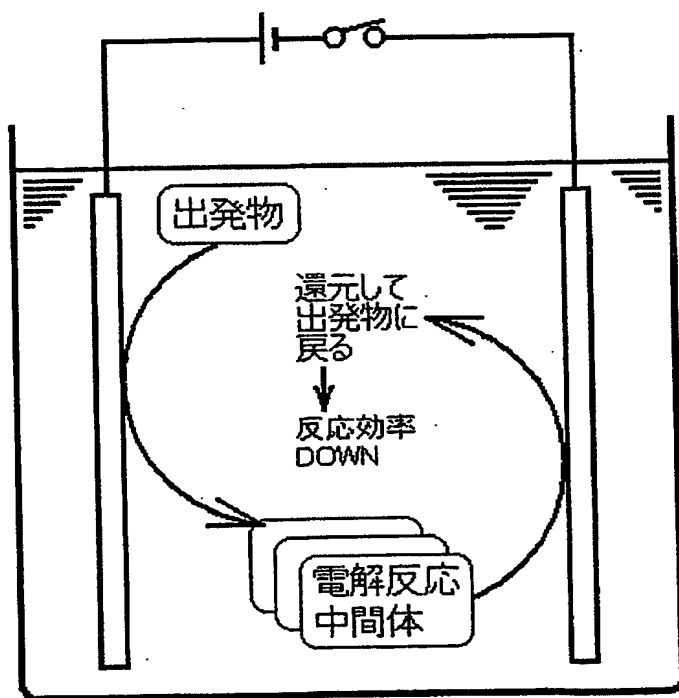
【図1】



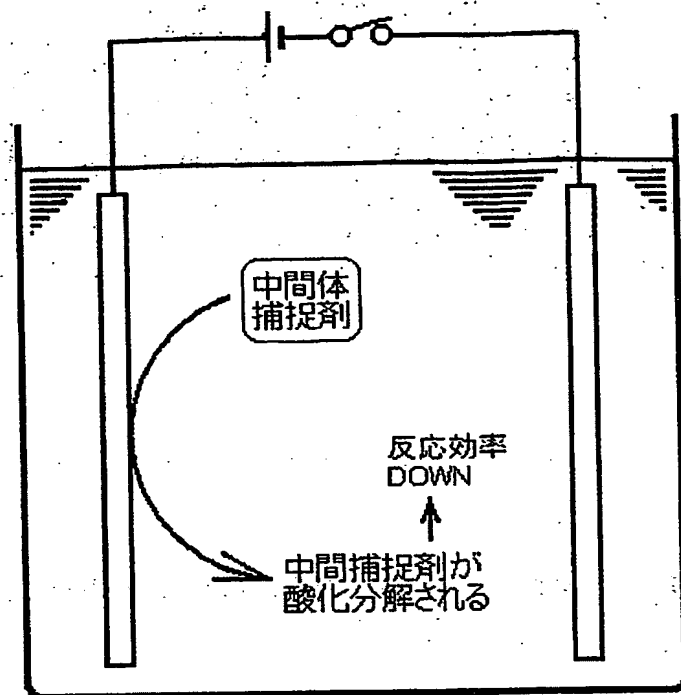
【図2】



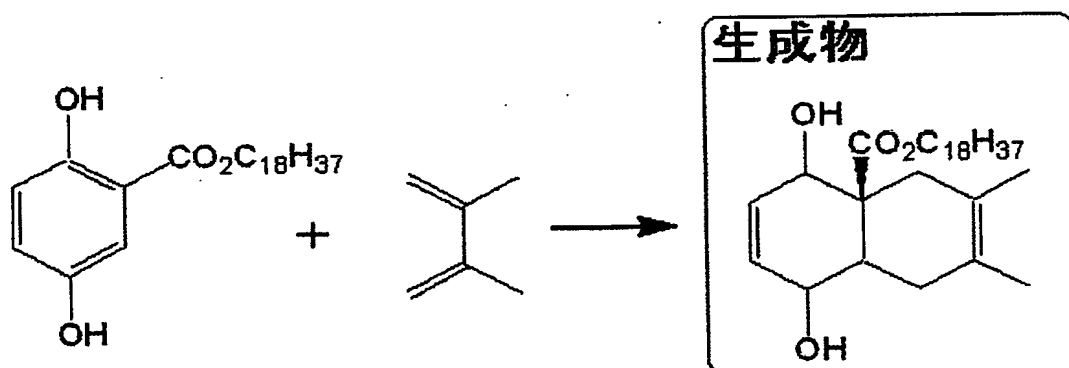
【図3】



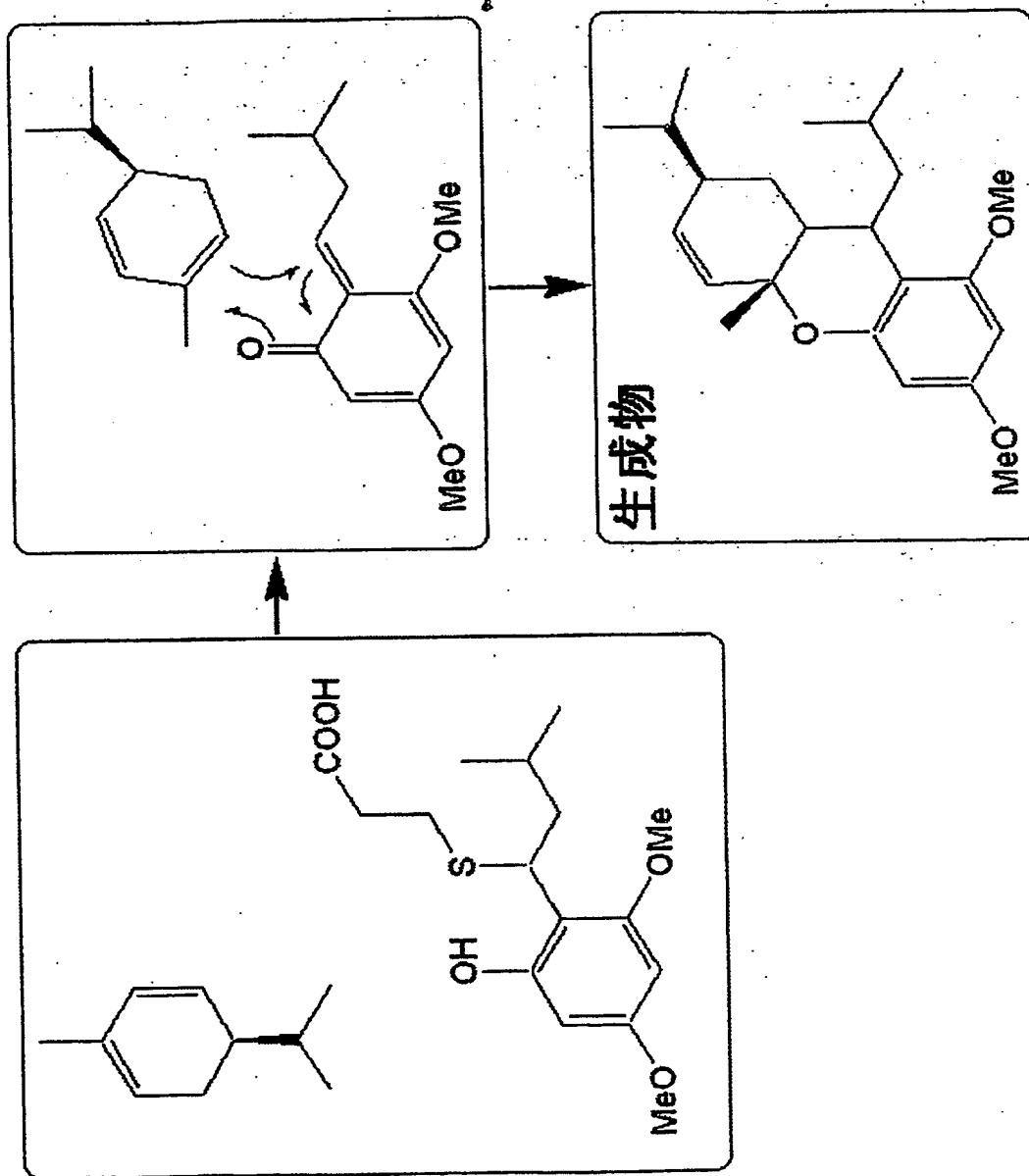
【図 4】



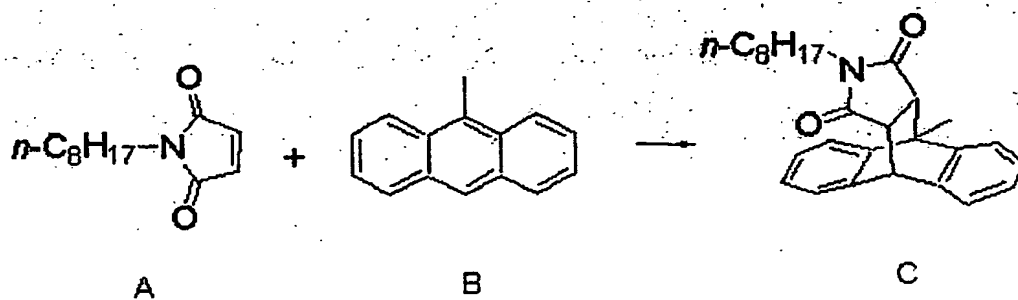
【図 5】



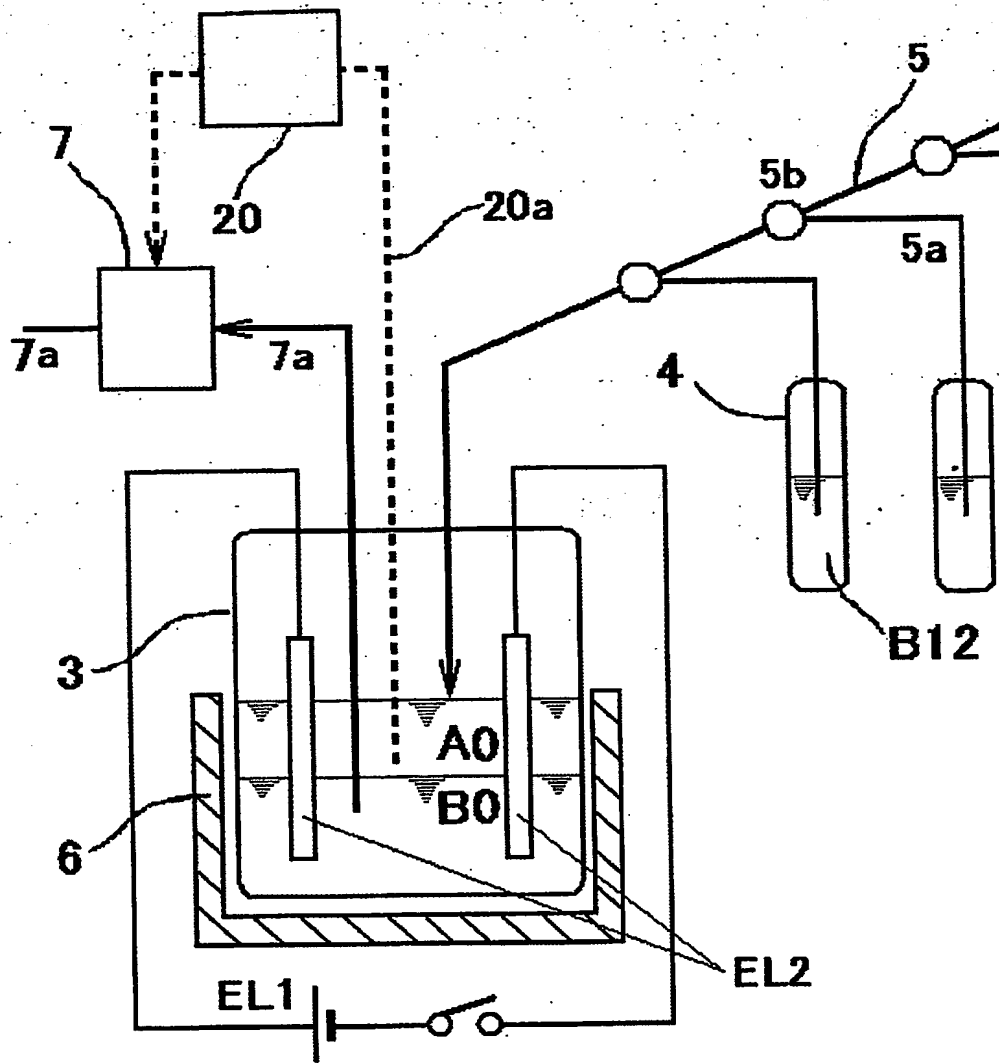
【図6】



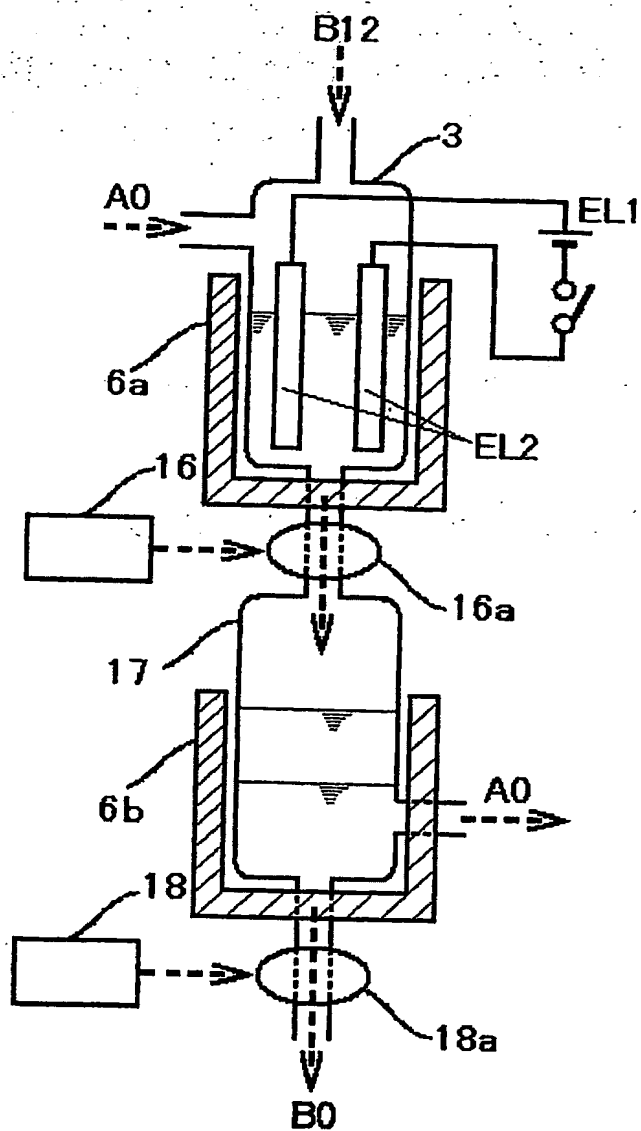
【図 7】



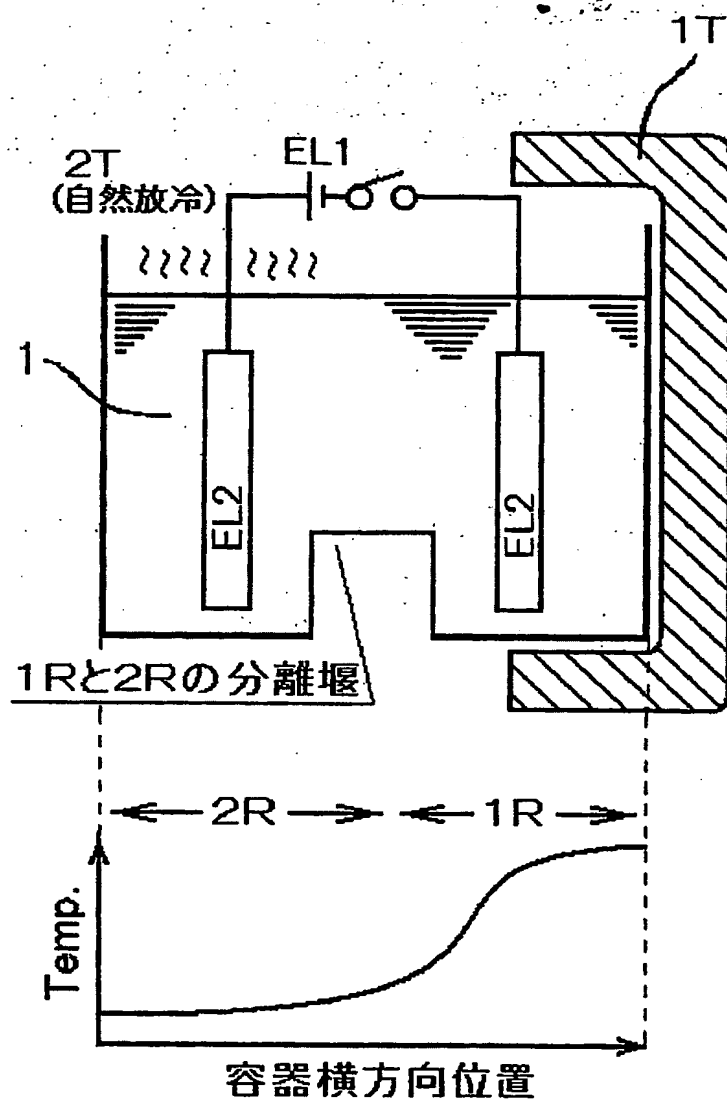
【図 8】



【図9】

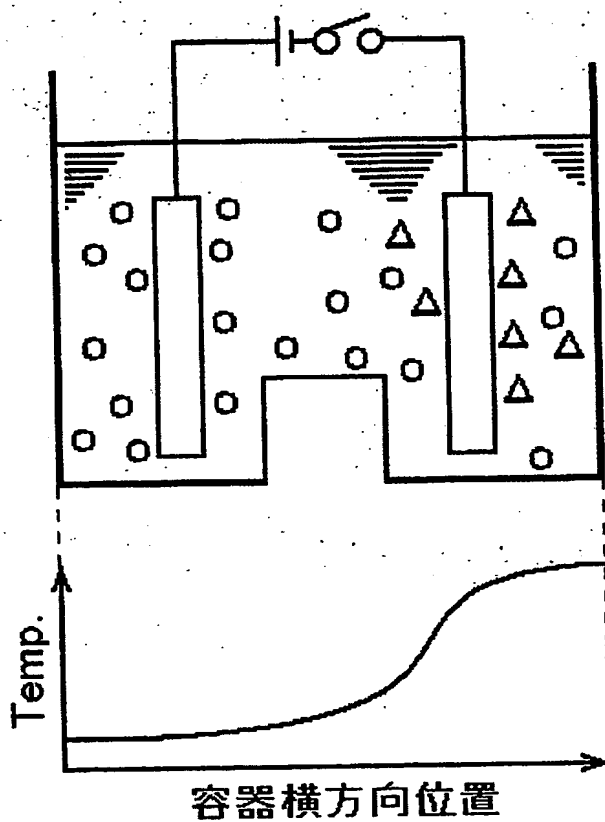


【図10】

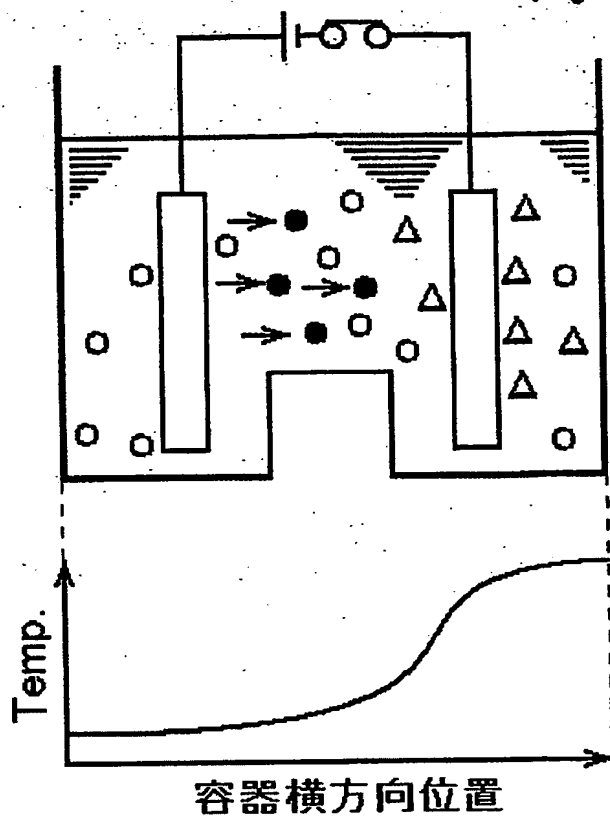




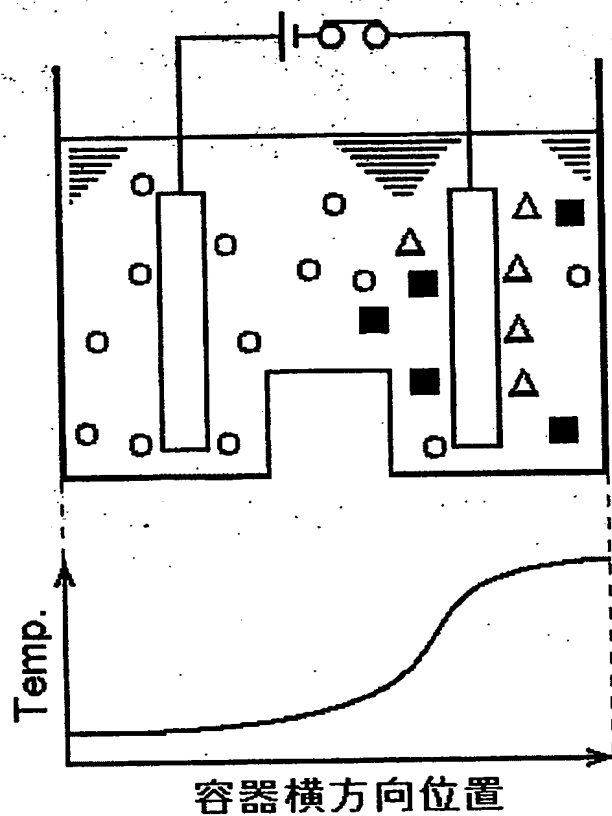
【図11】



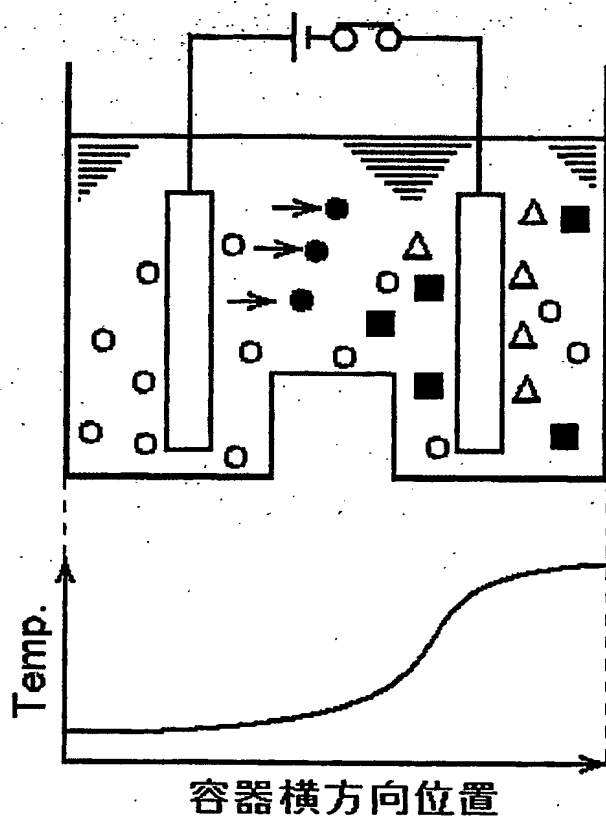
【図12】



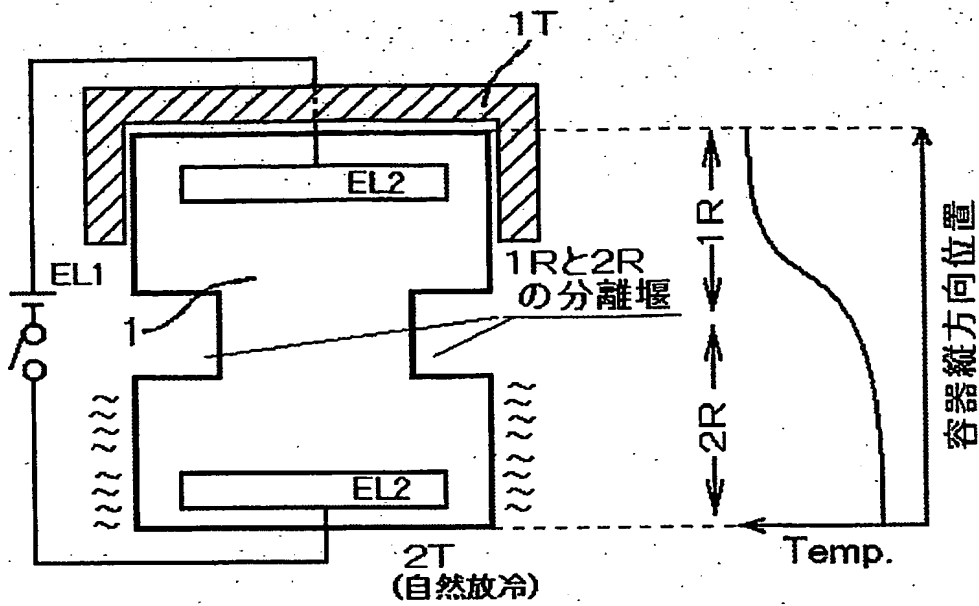
【図13】



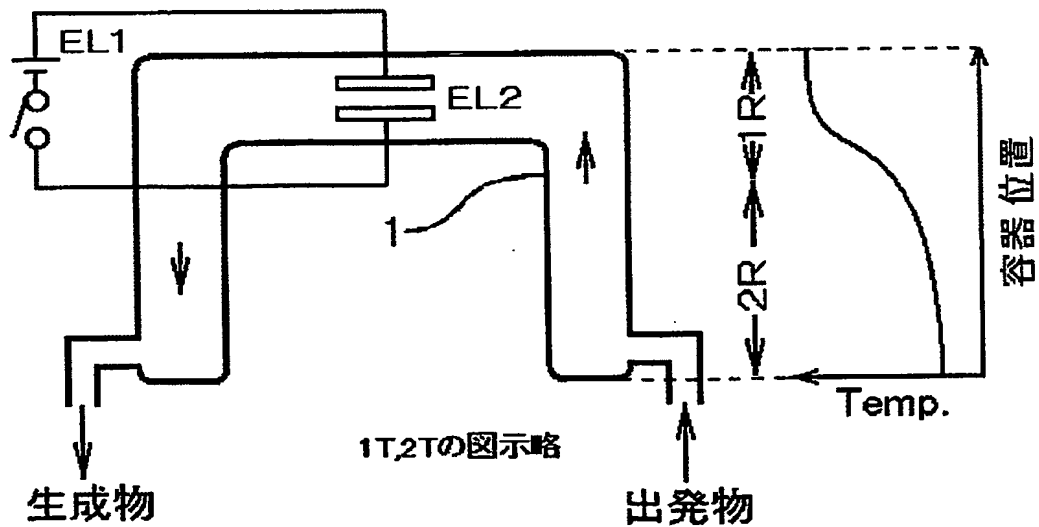
【図14】



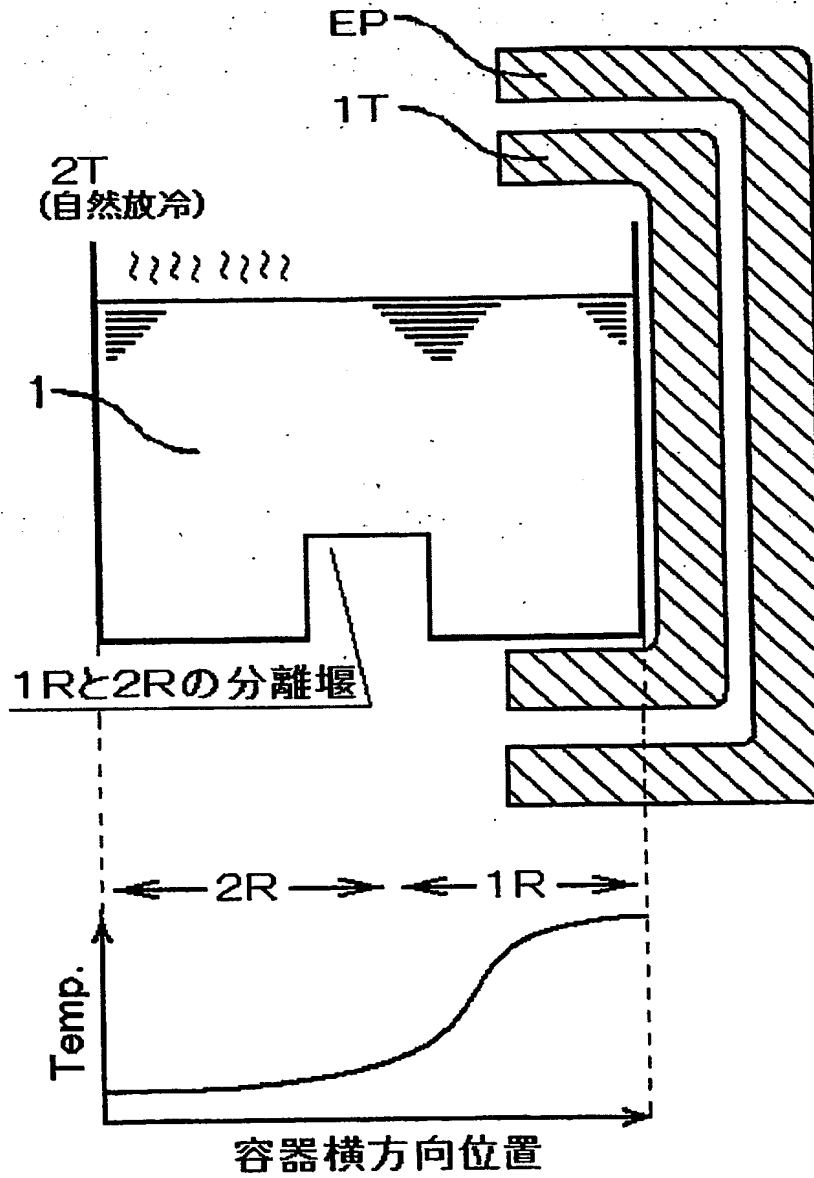
【図15】



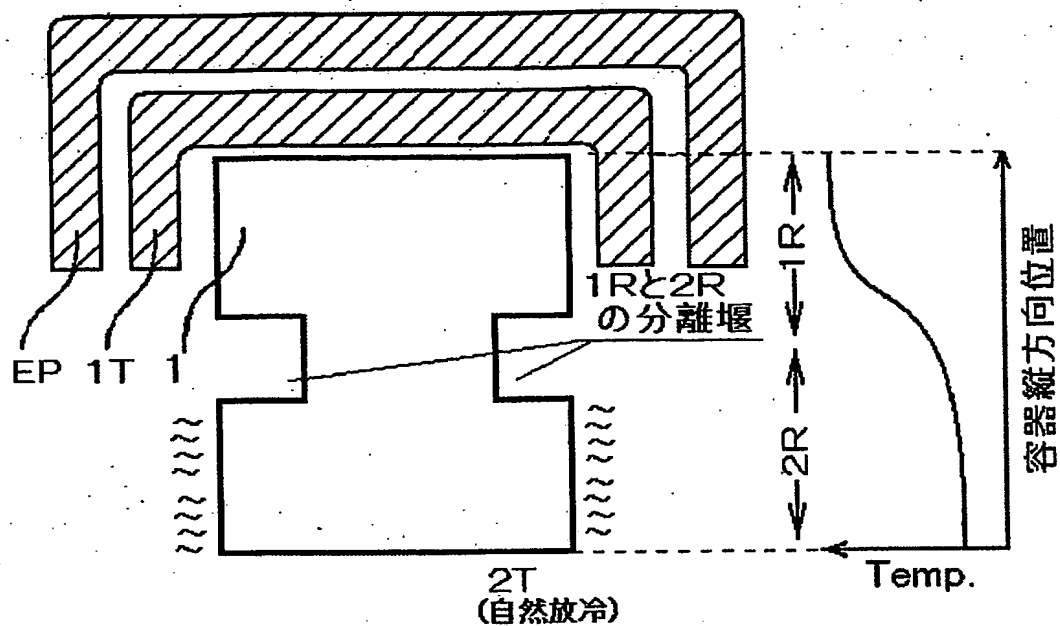
【図16】



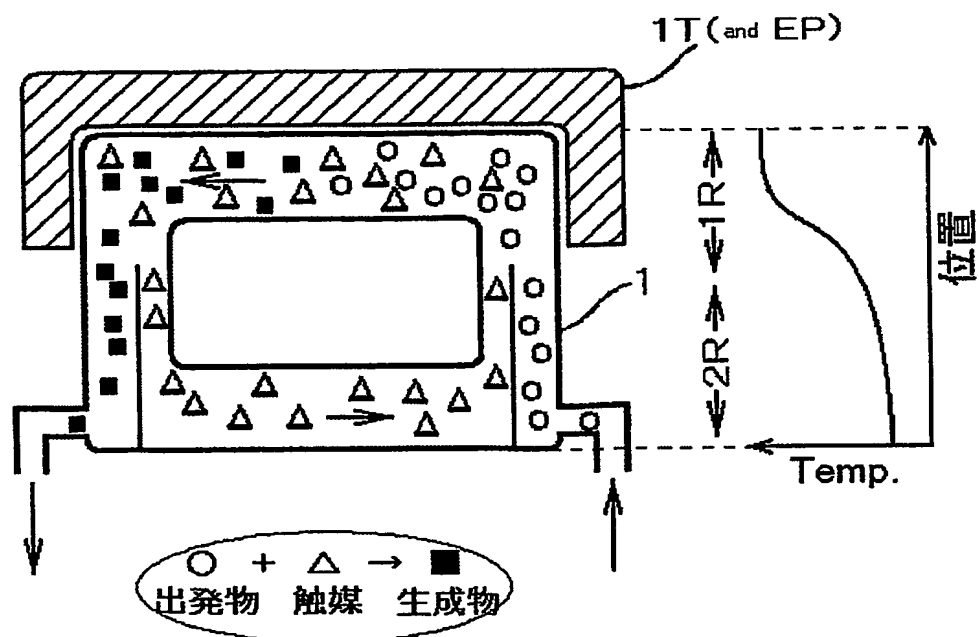
【図17】



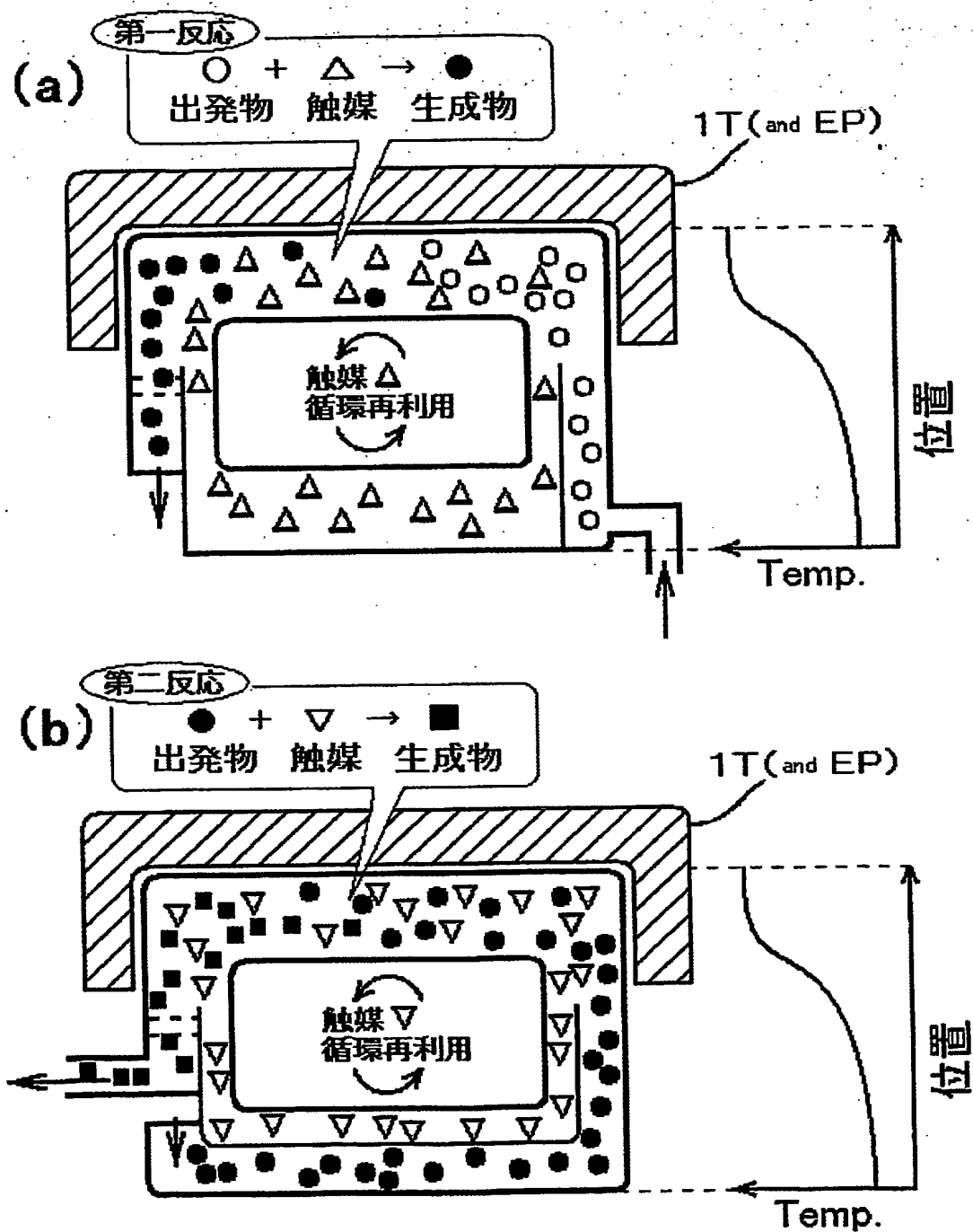
【図18】



【図19】

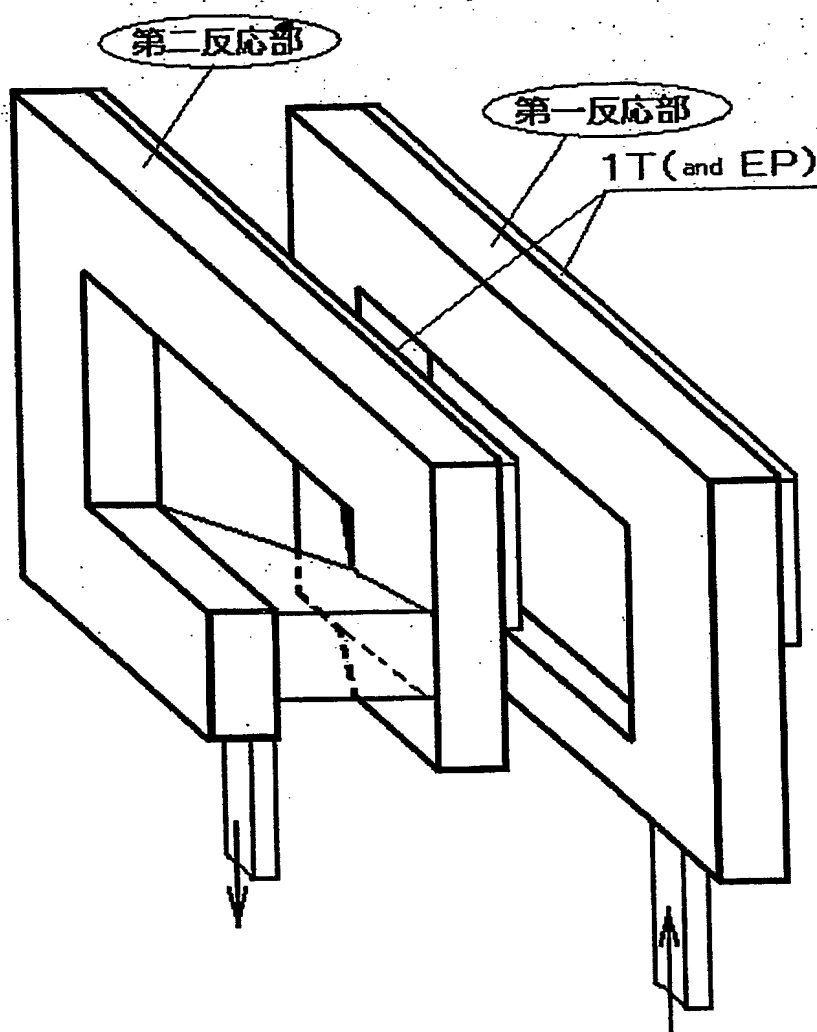


【図20】

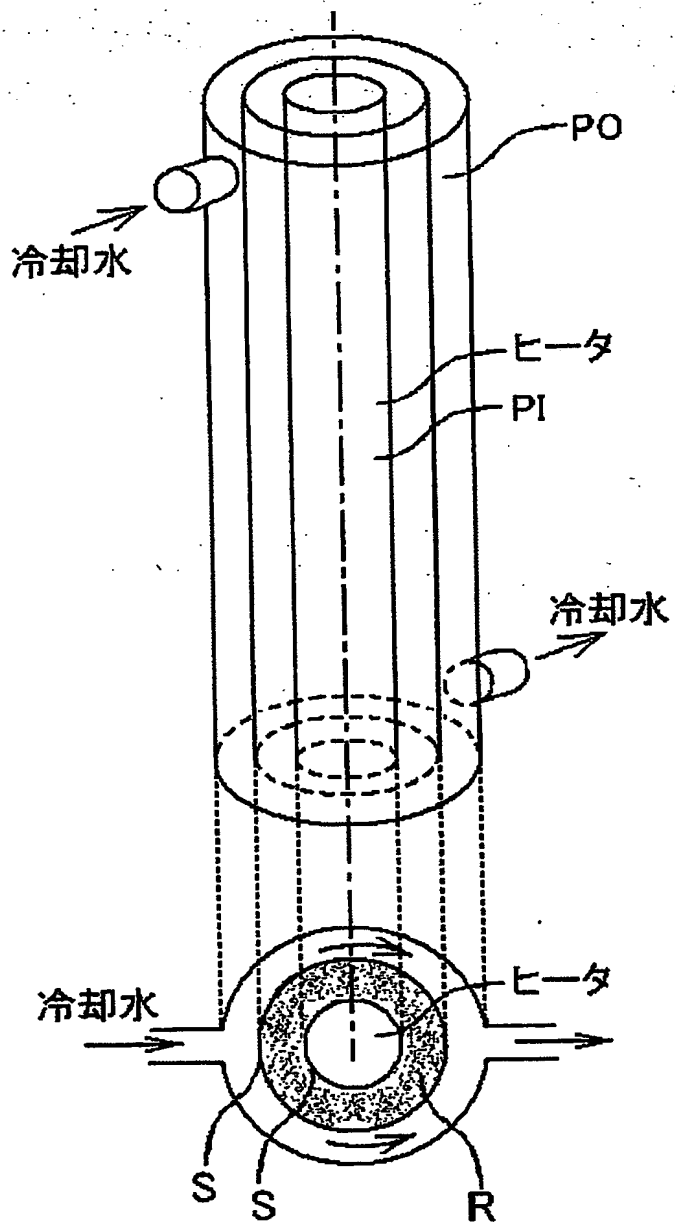




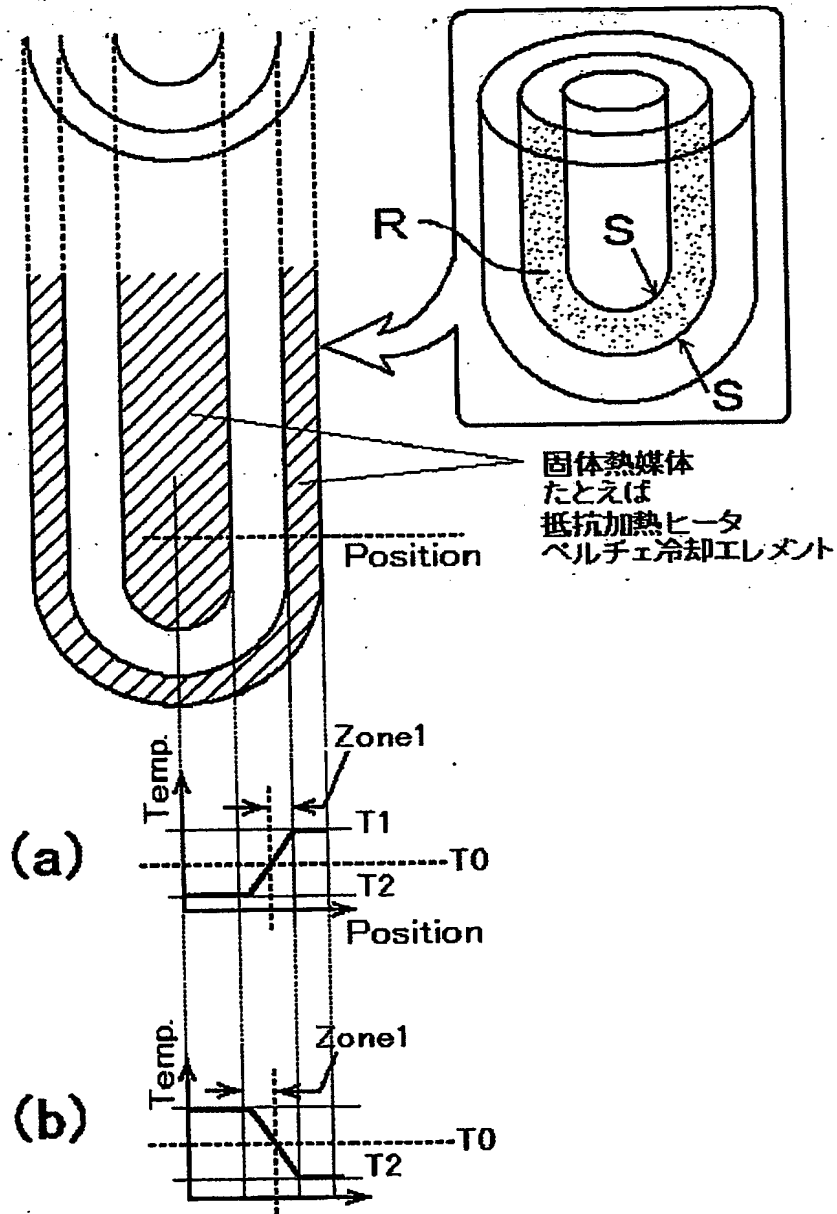
【図21】



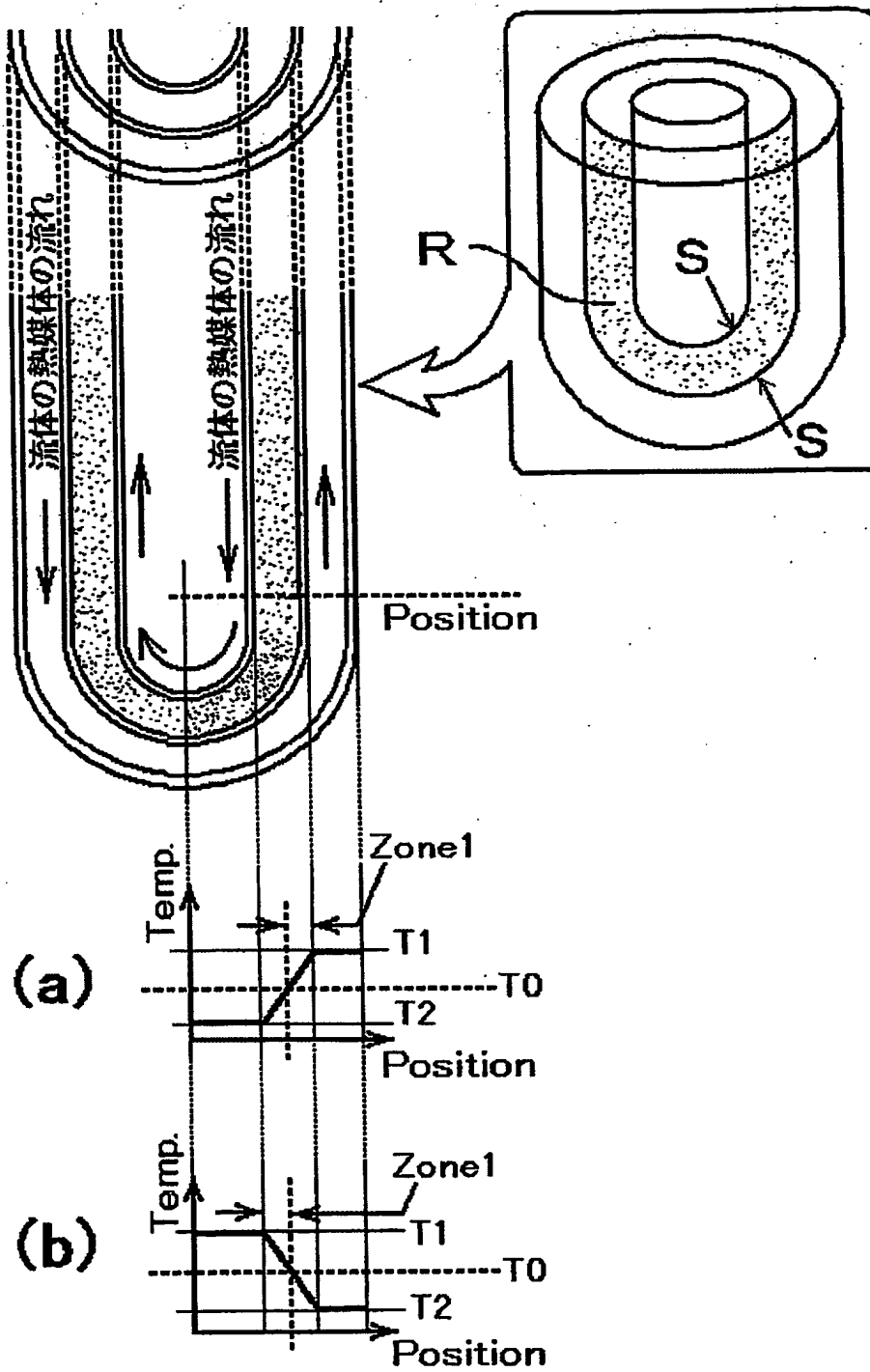
【図22】



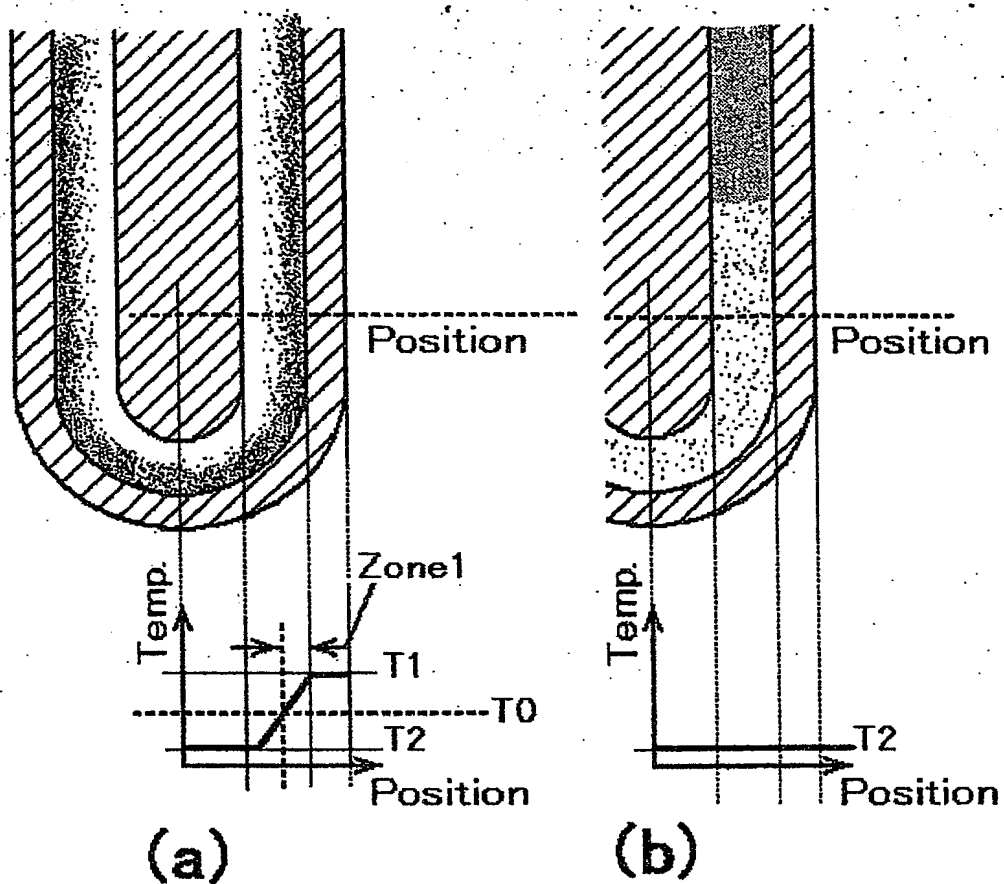
【図23】



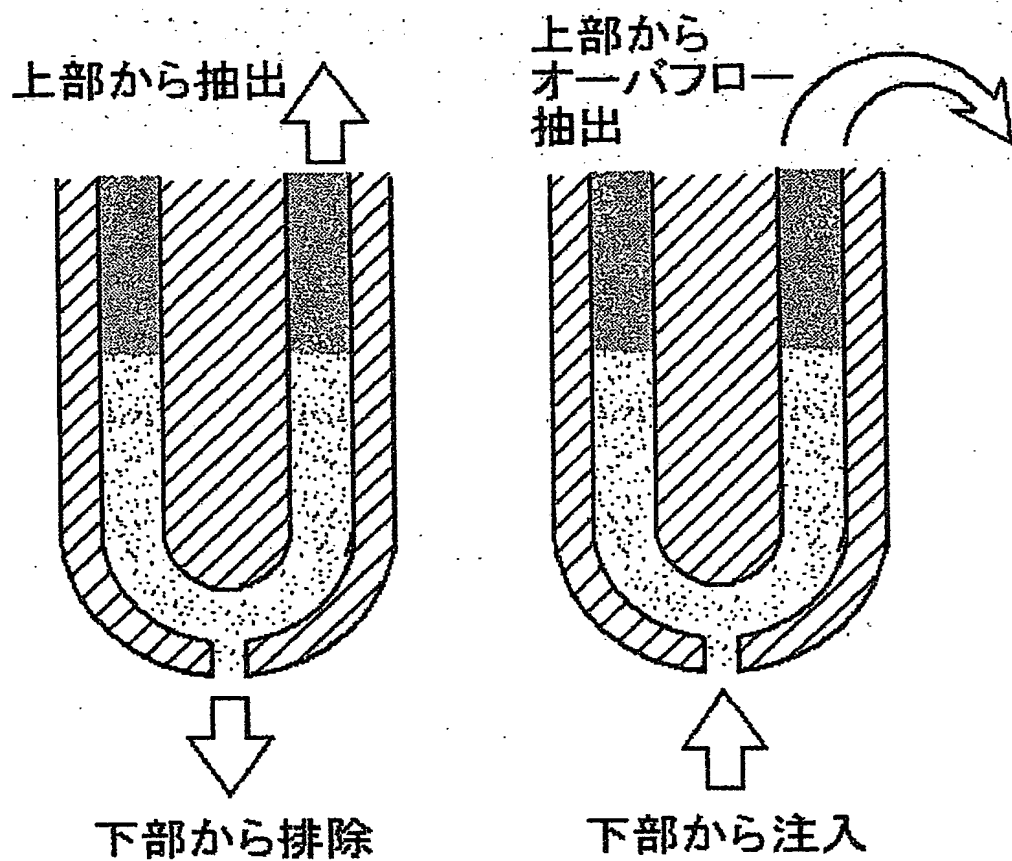
【図24】



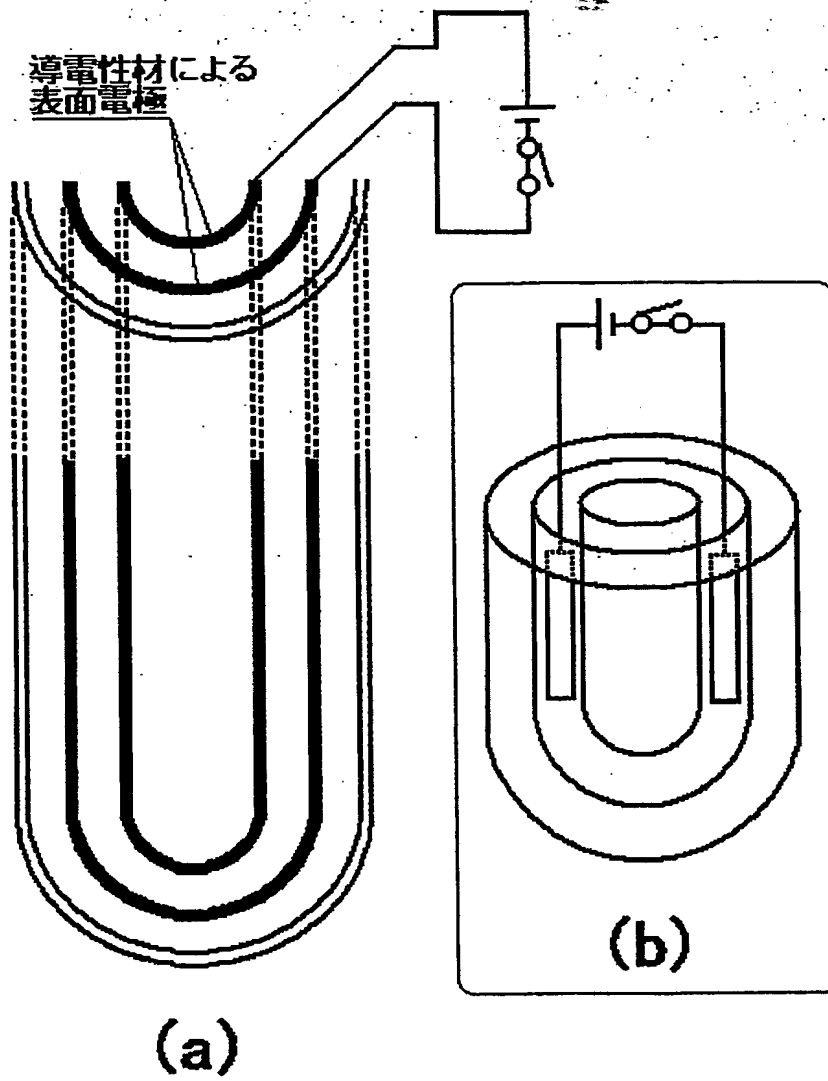
【図 25】



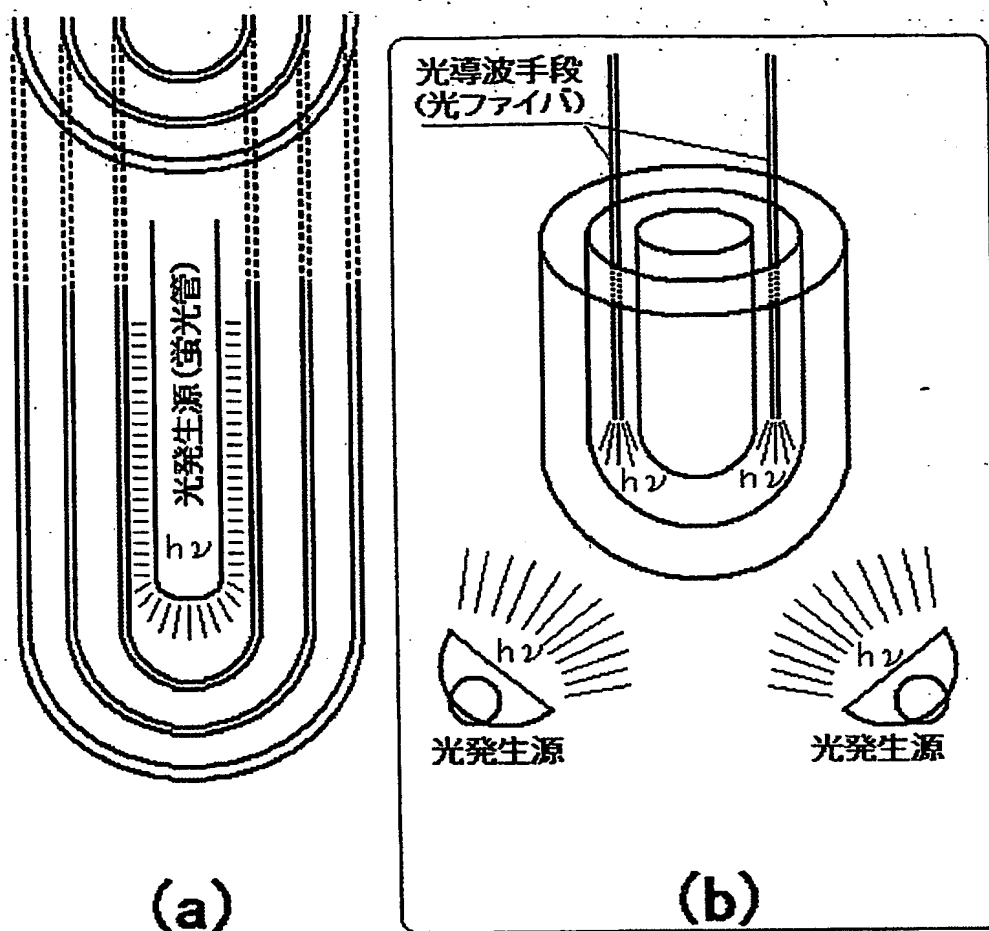
【図 26】



【図 27】

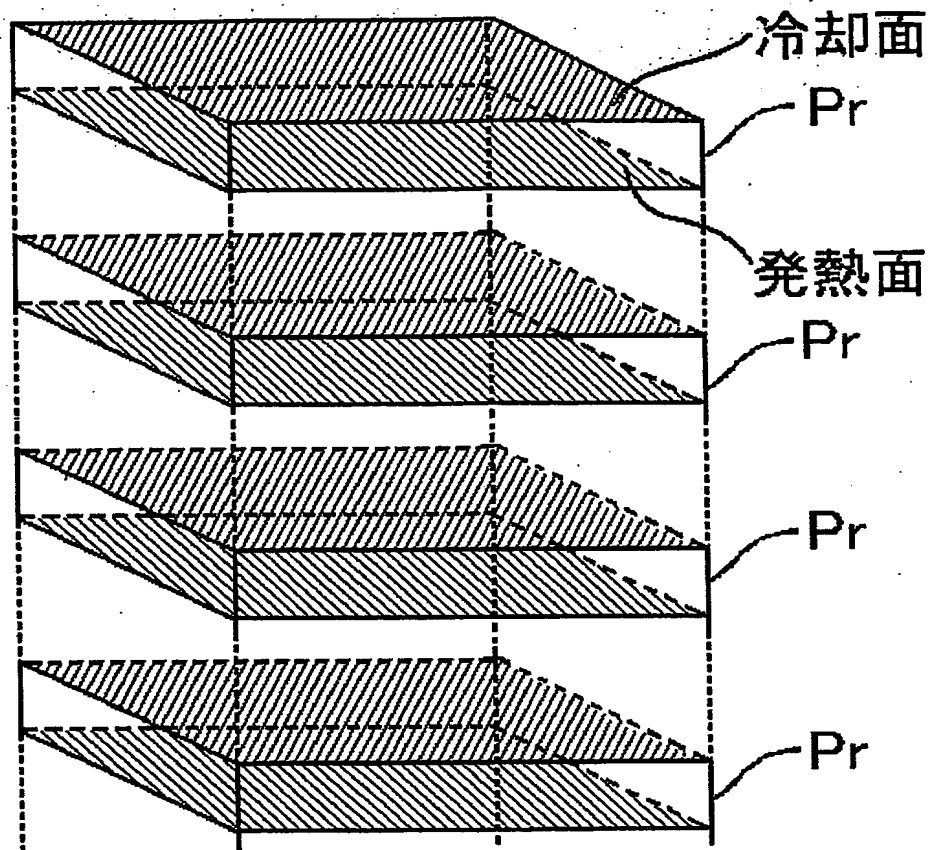


【図 28】



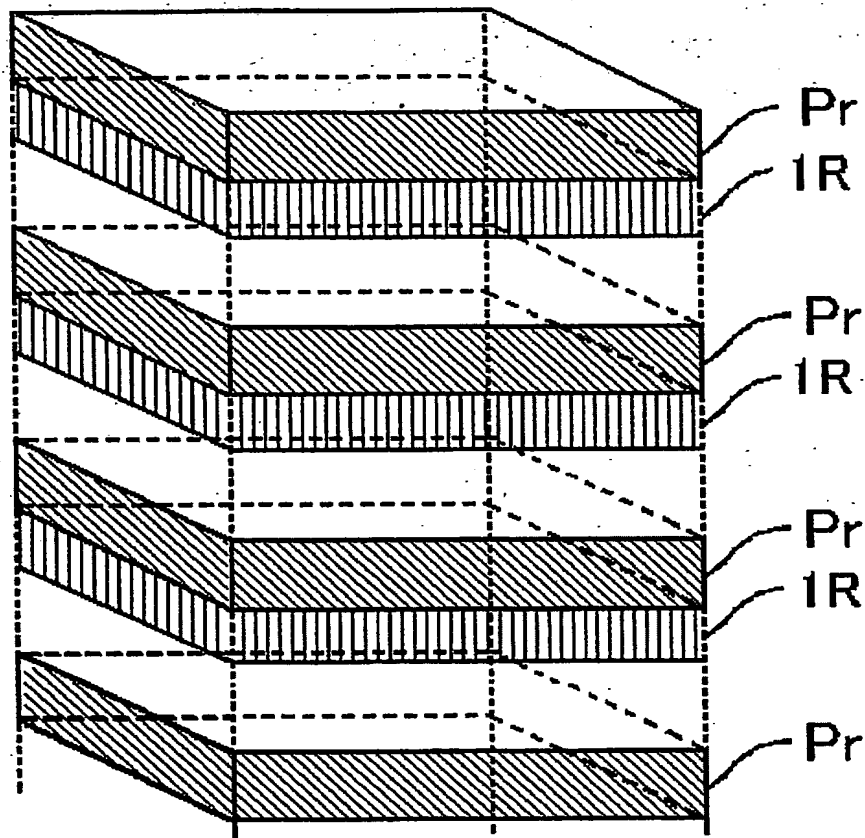


【図 29】



ペルチェ熱交換エレメントの  
多段構造(上冷却:下発熱)

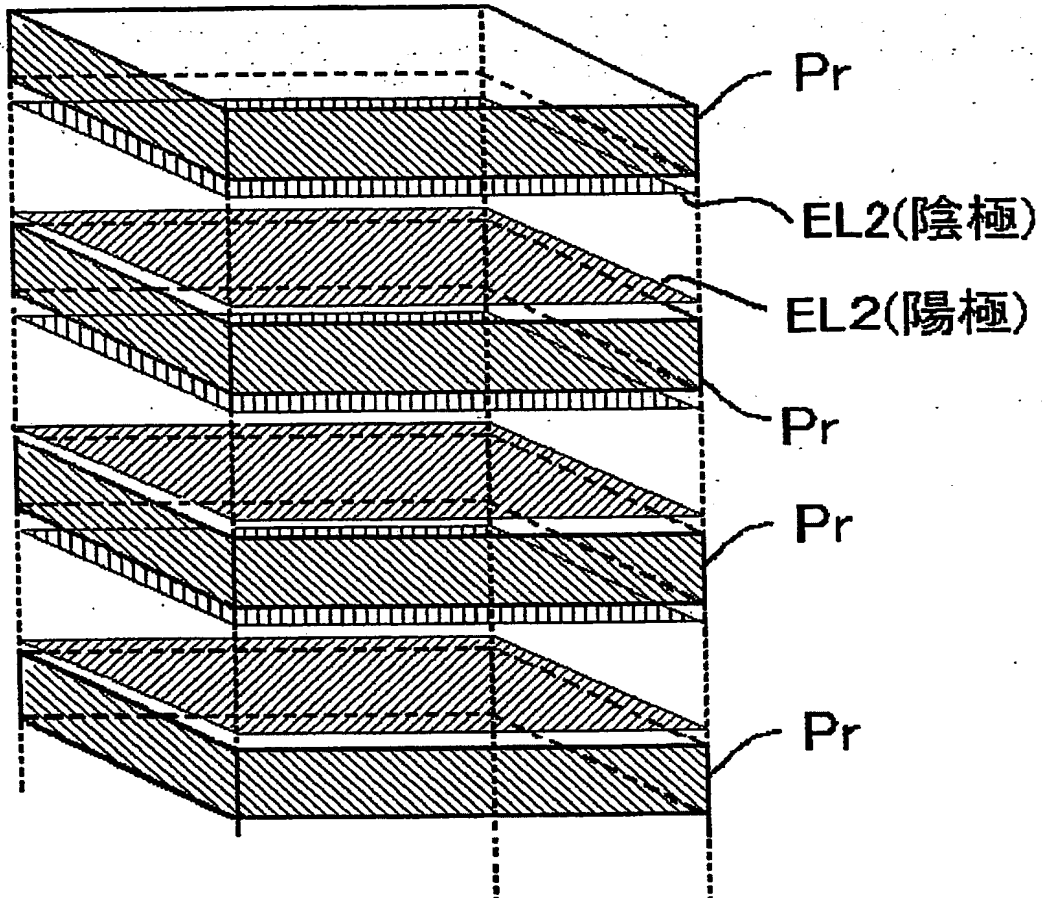
【図 30】



### 相溶状態 反応ゾーン

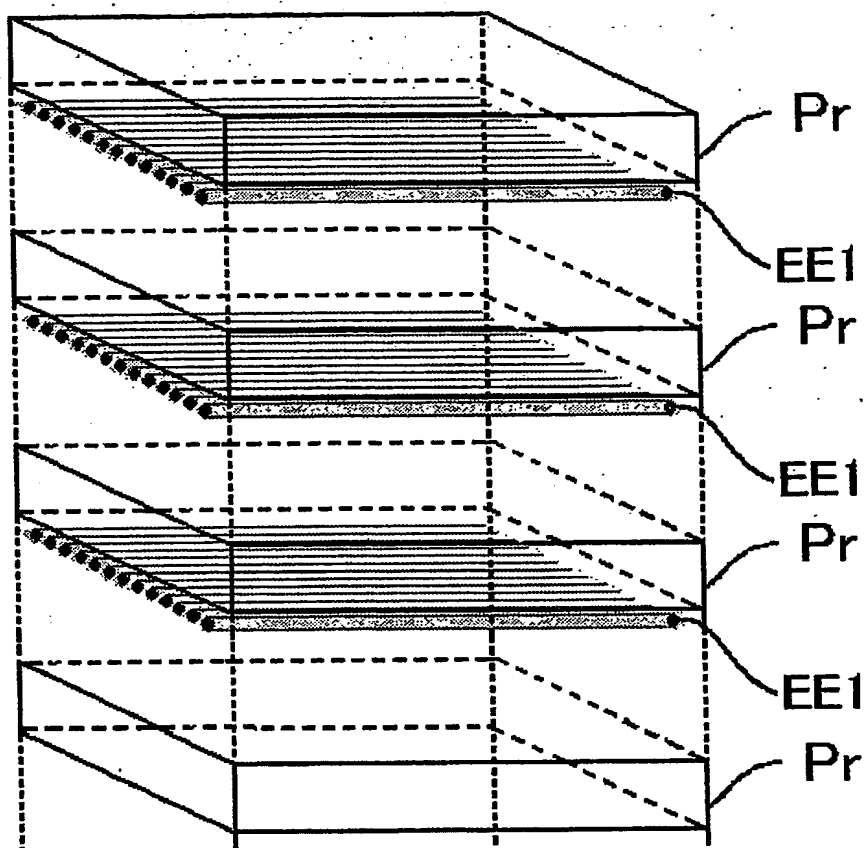
(第一の温度制御手段で温度制御された一の部分領域)

【図31】



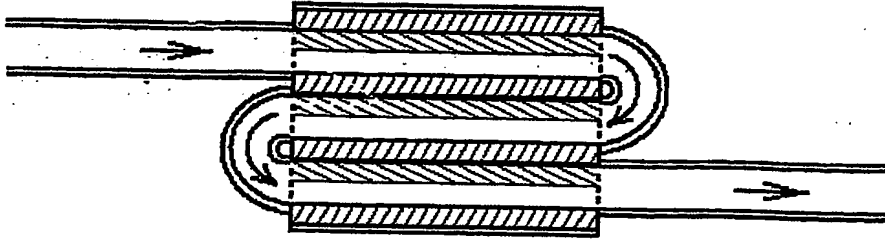
相溶状態 反応ゾーン  
に(陰極) 電極挿入

【図 32】



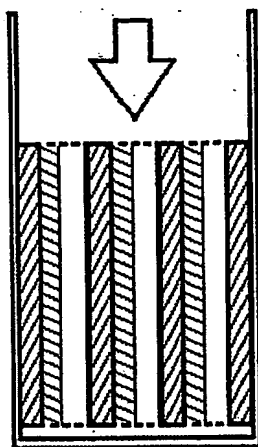
相溶状態 反応ゾーンに  
光エネルギー付加光源挿入

【図 33】

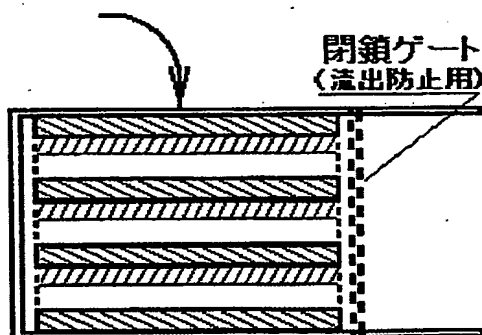


【図 34】

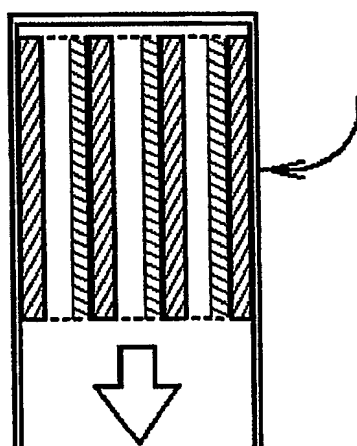
(a) 反応前  
第一溶媒溶液  
第二溶媒溶液  
注入



(b) 90° 転回して  
プロセス反応



(c) 90° 転回して  
反応後溶媒を  
容器外部に出す



**【書類名】 要約書****【要約】****【課題】**

相溶状態と分離状態が温度で可逆変化する溶媒セットをもちいた汎用の化学プロセス装置にて、特願2002-198242の開示装置の相溶・分離の時間的分離、空間的分離を解消した効率の良い反応容器（装置）を提供する。

**【解決手段】**

反応容器内部のひとつ（任意）の部分領域の温度を第一・第二溶媒溶液が相溶状態となる温度以上の温度に、他の部分領域の温度を、分離状態となる温度以下の温度にという反応容器内部に温度分布を形成する。あわせて相溶状態部分に光・電気などの反応促進エネルギーを供給する。

**【選択図】**

図20

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-251051
受付番号	50201288415
書類名	特許願
担当官	大西 まり子 2138
作成日	平成14年 9月 3日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 8月29日

次頁無



特願 2002-251051

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[801000072]

1. 変更年月日

2001年12月17日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都小金井市東町4-34-25

氏 名

農工大ティー・エル・オー株式会社